THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Georges HAZEBROUCQ

1re *THÈSE*

Accès à des 1-H, tétrahydro-2, 3, 4, 5 benzazépines-3 one-1 et à des hexahydro imidazo isoquinoléines

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 10 Mai 1966 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET *Président*
MAITTE, GAUTIER *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0042

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Georges HAZEBROUCQ

1re *THÈSE*

Accès à des 1-H, tétrahydro-2, 3, 4, 5 benzazépines-3 one-1 et à des hexahydro imidazo isoquinoléines

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 10 Mai 1966 devant la Commission d'examen :

MM. QUELET — *Président*
MAITTE, GAUTIER — *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1966

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... M. ZAMANSKY

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

PROFESSEURS

PRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
V...	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
M^lle^ COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
R. LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérim. des fluides.
DRACH	T	Zoologie.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
M^lle^ CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
PONCIN	T	Mécanique générale.
DU BREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromolécul.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMAN	T	Chimie org. et structurale.
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théorie physique.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.
J.-P. MATHIEU ...	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Cytologie.
CHOQUET	T	Théorie des fonct. et topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).
BRELOT	T	Analyse supérieure.
NORMANT	T	Synthèse organique.
BÉNARD	T	Chimie minérale.
DUGUÉ	T	Statistique.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
M^lle^ LE BRETON ..	T	Physiologie de la nutrition.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
DODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
PISOT	T	Techniques mathématiques de la physique.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMAN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathémat. générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
M^me^ TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Électrotechnique.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
M^me^ CHAIX	T	Chimie biologique.
M^me^ HUREL-PY ...	T	Biologie végétale (P.C.B.).
PANNETIER	T	Chimie générale.
BRUN	T	Mécan. des fluides I.
M^me^ DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.).
M^me^ LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
J.-E. DUBOIS	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
OLMER	T	Énergétique générale.
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER	T	Physiologie comparée.
CAMUS	T	Physiologie végétale
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie.
M^me^ CHARNIAUX-COTTON	T	Évolution des êtres organisés.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité.
VILLE	T	Économétrie.
WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
FREYMANN	T	Recherches physiques
ROLLET	T	Chimie minérale.
M^lle^ JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
G. LUCAS	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physiques des particules fondamentales (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie.
M^me^ ALBE-FESSARD.	T	Psychophysiologie.
M. JULIA	T	Études des mol. naturelles complexes.
MAGAT	T	Physico-chimie des rayonnements.
M^lle^ QUINTIN	T	Électrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
CHATELET	T	Chimie (P.C.B.).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
BOUISSIÈRES	T	Radiochimie.
M^me^ COUTURE	T	Thermodynamique et mécanique physique.
FRANC	T	Biologie animale (P.C.B.).
SCHNELL	T	Botanique tropicale.
STOLKOWSKI	T	Physiologie générale.
ACHER	T	Chimie biol.
BAUDOIN	T	Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOUREAU	T	Botanique.
D. CURIE	T	Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA ...	T	Géologie.
HELLER	T	Physiologie végétale.
FORTRAT	T	Calcul des probabilités.
CAILLEUX	T	Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN		Physique électricité.
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire
M^lle^ FOURCROY		Biol. végétale (S.P.C.N.).
M^me^ CHOQUET-BRUHAT	T	Mécanique analytique et mécanique céleste.
M^lle^ VEIL	T	Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale.
CABANNES	T	Mécanique générale.
CAIRE		Géographie phys. et Géol. dynamique.
COMOLET	T	Mécanique des fluides.
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère.
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.)
OLIVIER		Anthropologie.
SAMUEL	T	Math. (E.N.S. féminine).
THIRY	T	Mécanique céleste.
ABELES		Physique (S.P.C.N.).
AMAT	T	Thermodynamique.
AUBOIN	T	Géologie.
M^me^ BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucl. et radioactivité.

PROFESSEURS *(suite)*

Bougis		Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
Bruhat	T	Mathématiques (M.P.C.).
Deheuvels	T	Mathématiques propé.
Furon	T	Géologie (S.P.C.N.).
M^me^ Gans	T	Génétique.
Geneves		Biol. végétale (P.C.B.).
Guilbert		Physique (C.U.S., Orléans).
Hupe	T	Pétrographie.
Hollande	T	Biologie générale.
Lions	T	Analyse numérique.
Maitte	T	Chimie organique.
Nicolas		Géologie appliquée.
Panigel		Biologie générale.
Ravier		Pétrographie.
Roseau	T	Mécanique théoriq. des fluides.
Roubine		Électronique.
Silber	T	Chimie (P.C.B.).
Uebersfeld	T	Électronique.
Yvon	T	Théories physiques.
Hervé	T	Mathématiques.
M^me^ Pecker-Wimel	T	Astrophysique.
Balkansky		Physique (M.P.C.).
Le Corre	T	Électricité.
Nataf	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
Echalier		Biol. animale (P.C.B.).
Barraud		Physiologie cellulaire.
Dars		Géologie struct. et géol. appliquée.
Camefort	T	Botanique (agrégation).
Vichniewsky	T	Mécanique industrielle.
Blaquière		Électronique (Orsay).
Arnous	T	Physique théorique.
Tatibouet		Chimie (C.S.U., Orléans).
Malliavin	T	Mathématique propé.
Gaudemar		Chimie propé.
Brousse	T	Mécanique théorique.
Rosch	T	Astronomie.
Guy	T	Physique expérimentale.
Lazard		Mathématiques (M.P.C.).
Pierre Morel		Physique (M.P.C.).
Arsac		Programmation.
Lefebvre		Chimie (M.P.C.).
Chapeville		Biochimie.
Benoit		Physique (C.P.E.M.).
Rio		Chimie (C.P.E.M.).
Jauzein		Géologie (E.N.S.).
G. Prévost		Biologie (C.P.E.M.).
P. Favard		Biologie (C.P.E.M.).
M^lle^ Ficini		Chimie (C.P.E.M.).
Lequeux		Astronomie.
Cohen Tannoudji..		Physique atomique.
Tavernier		Physique (C.P.E.M.).
M. Durand		Biologie animale (S.P.C.N.).
Pascaud		Physiologie.
M^me^ Petit		Biol. animale (C.P.E.M.).
Cagnac		Physique agrégation.
Falk-Vairant		Physique nucléaire.
Rigaudy		Chimie (S.P.C.N.) .
Sigwalt		Chimie (S.P.C.N.).
Fournet		Électricité générale.
Collongues		Chimie (C.P.E.M.).
Dubert		Biochimie.
F. Morel		Physiologie comparée.
Talbot		Génétique chimique.
M^me^ Nougarede ..		Botanique.
François		Zoologie.
Ivanoff		Océanographie physique.
Cadiot	T	Chimie organique.
Baruch		Physique propédeutique.
Nozières		Physique générale.
Bok		Physique propédeutique.
Slonimski.		Génétique.
Krasner	T	Mathématiques.
Benzecri	T	Statistiques.
Vinh Mau		Physique (M.G.P.).
Duquesnes		Physique (C.P.E.M.).
Schutzenberger ..		Programmation.
Trémillon		Chimie (M.P.C.).
Fayard		Chimie (M.P.C.).
Buvet		Chimie (C.P.E.M.).
Authier		Physique (M.P.C.).
Picinbono	T	Physique (C.P.E.M.).
Bonnefille		Électrotechnique.
M^me^ Puiseux Dao..		Biologie végétale.

Secrétaire Général ..... R. Poullain

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES D'ORSAY

PROFESSEURS

G. Mangenot	T	Biologie végétale.
P. Jacquinot	T	Optique
A. Guinier	T	Électricité et physique des solides.
P. Grivet	T	Électronique.
A. Blanc-Lapierre.	T	Accélérateur linéaire.
P. L'Héritier	T	Génétique des virus.
G. Lemée	T	Écologie végétale.
A. Moyse	T	Physiologie végétale.
M. Dode	T	Chimie thermodynamiq.
J. Deny	T	Mathématiques.
A. Rivière	T	Géologie générale et sédimentologie.
A. Michel	T	Chimie minérale.
R. May	T	Anatomie comparée.
H. Delange	T	Mathématiques.
J. Chapelle	T	Physique expérimentale.
P. Lacombe	T	Métallurgie.
P. Benoit	T	Physiologie générale.
J. Guinochet	T	Biol. végét. (S.P.C.N.).
A. Néron	T	Mathématiques.
R. Nozeran	T	Botanique approfondie.
R. Castaing	T	Thermodynamique.
F. Ellenberger	T	Géologie structurale.
E. Lederer	T	Chimie biologique.
J. Rizet	T	Génétique.
T. Lender	T	Biol. animale (S.P.C.N.).
G. Poitou	T	Mathématiques.
P. Fréon	T	Chimie organique.
Tonnelat	T	Biol. physico-chimique.
Jan Brunn	T	Géologie historique.
M. Jean	T	Physique nucléaire.
J. Bergerard	T	Zoologie.
J. Roger	T	Paléontologie.
M. Lefort	T	Chimie nucléaire.
A. Lagarrigue	T	Physique des hautes énergies.
J. Jullien	T	Chimie structurale organique.
A. Arnulf	T	Optique.
M. Rouault	T	Diffraction électronique.
A. Maréchal	T	Optique théorique et appliquée.
R. Mazet	T	Mécanique générale.
Serge David	T	Chimie agrégation.
H. Guérin	T	Chimie des gaz et des combustibles.
L. Lesieur	T	Mathématiques (M.P.C.) et algèbre.
Kourganoff	T	Astronomie.
P. Arnoult	T	Physique électronique.
J.-P. Kahane	T	Mathématiques.
J. Brochard	T	Physique propédeutique.
Mme Roizen	T	Physique (C.P.E.M.).
F. Bertein	T	Électronique.
B. Malgrange	T	Mathématiques.
E. Coraboeuf	T	Physiologie animale.
J. Friedel	T	Physique des solides.
J. Chevaugeon	T	Cryptogamie.
P. Meyer	T	Physique théorique et atomique.
P. Lehmann	T	Accélérateur linéaire.
R. Chabbal	T	Physique propédeutique.
J.-M. Delcroix	T	Physique des plasmas.
J. Cerf	T	Mathématiques.
B. d'Espagnat	T	Physique théorique.
P. Schaeffer	T	Microbiologie.
P. de Gennes	T	Physique des solides.
Mme N. Marty		Physique propédeutique.
M. Gourdin		Physique théorique.
Perez y Jorba		Physique propédeutique.
E. Gorenflot		Biol. végétale (S.P.C.N.).
M. Riou		Physique nucléaire.
R. Brousse		Géologie (S.P.C.N.).
C. Lioret		Physiologie végétale.
H. Clauser		Chimie biologique.
B. Jancovici		Physique atomique.
J. Lurcat		Physique propédeutique.
J. Le Berre		Entomologie.
J. Lavorel		Biophysique.
P. Perio		Physique propédeutique.
M. Fétizon		Stéréochimie.
M. Chemla		Chimie des isotopes.
C. Mazières		Chimie (S.P.C.N.).
M. Vilkas		Chimie (C.P.E.M.).
A. Blandin		Physique des solides.
G. Brun		Génétique.
Mercouroff		Physique agrégation.
J. André		Microscopie électronique.
F. Chevallier		Physiologie animale.
Mlle Marcou		Biologie cellulaire (C.P.E.M.).
R. Bourdu		Physiologie végétale.
A. Berkaloff		Biol. animale (C.P.E.M.).
Mlle M. Lefort		Biologie cellulaire (C.P.E.M.).
Mme Lambert		Physique (C.P.E.M.).
J.-C. Bizot		Physique (M.P.C.).
J.-P. Guiraud		Mécanique.
B. Labouesse		Chimie (S.P.C.N.).

Ce travail a été effectué à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux et Hospices civils de Paris. Son Directeur, M. le Professeur André Mangeot, en nous accueillant dans cet Établissement et en faisant le maximum pour y aménager des possibilités de recherche, a permis l'accomplissement de cette thèse. Nous sommes heureux de pouvoir ici l'assurer de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur Jean Gardent, Directeur du Service de Chimie Organique, nous a constamment guidé et soutenu dans notre recherche. Par ses connaissances, par ses conseils de tous les instants, il nous a permis non seulement de mener à bien ce travail mais aussi de nous faire partager son expérience et son goût pour la Chimie Organique. Il nous a également honoré de son amitié. Nous tenons à l'assurer ici de la sincérité de nos remerciements.

Nous remercions très vivement M. le Professeur R. Quelet de l'accueil qu'il a bien voulu nous réserver. Nous lui sommes très reconnaissant, ainsi qu'à MM. les Professeurs Gautier et Maitte de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de constituer le jury de cette thèse.

MM. les Professeurs Malangeau et Guernet ont bien voulu nous assister de leurs conseils pour la partie analytique de nos recherches. Nous les en remercions bien vivement.

M. le Professeur M. Plat nous a aidé à interpréter les spectres de R. M. N. qu'il avait enregistrés. Nous lui adressons nos sincères remerciements.

Les spectres I. R. ont été obtenus par Mme Houelle dans le laboratoire de M. le Professeur Guy. Nous l'en remercions bien sincèrement.

PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX DE PARIS. LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE
(Professeur J. GARDENT)
47, quai de la Tournelle, Paris 5e

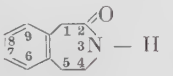
ACCÈS A DES 1-H, TÉTRAHYDRO-2, 3, 4, 5 BENZAZÉPINES-3 ONE-1 ET A DES HEXAHYDRO IMIDAZO ISOQUINOLÉINES

Par

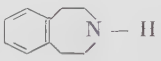
G. HAZEBROUCQ

INTRODUCTION

Le premier dérivé connu de la benzazépine-3 fut synthétisé en 1925 par J. von Braun et H. Reich (7). Ces auteurs obtinrent la lactamisation de l'acide *o*-aminoéthyl phényl acétique menant à la 1-H, oxo-2 tétra-hydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (I). Ce composé fut réduit en tétrahydrobenzazépine-3 (II).



(I)

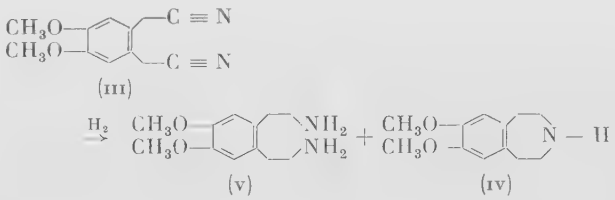


(II)

Depuis cette date, les moyens d'accéder aux dérivés de la benzazépine-3 sont restés relativement peu nombreux. I. L. Knunyants et coll. (29) observèrent en 1949 une transposition de Beckmann sur le dérivé *p*-toluène sulfonylé (ou tosylé) de l'oxime de la β-tétralone, conduisant à l'oxo-2 tétrahydro benzazépine-3 (I).

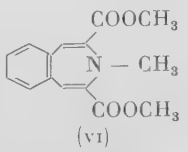
En 1937, P. von Ruggli et A. Staub décrivirent une préparation de la tétrahydro benzazépine à partir de l'*o*-phénylène diacétonitrile par hydrogénation sous pression (41).

En 1951, ce procédé appliqué au dicyanométhyl vératrole (III) fournit à J. H. Wood et coll. (49) la diméthoxy-7,8 tétrahydro benzazépine-3 (IV). Dans les deux cas, il se forme un mélange de la tétrahydro benzazépine et de la diamine primaire attendue (V).



(III) (V) (IV)

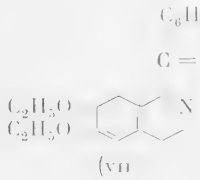
Les premières benzazépines-3 vraies furent obtenues en 1956 par K. Dimroth et coll. et en 1961 par F. Dallacker et coll. qui firent réagir sur des *o*-phtalaldéhydes l'ester diméthylique de l'acide méthylimino diacétique. Ces auteurs (15) et (13) obtinrent des 3-H, benzazépines-3 substituées de type (VI).



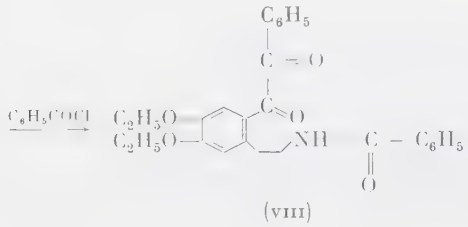
(VI)

En 1962, J. Chazerain (9) décrivit une importante voie d'accès à des dérivés de la phényl-1 benzazépine-3. Partant de benzoyl-1 dihydro-3,4 isoquinoléine (VII)

cet auteur utilisait une réaction déjà décrite pour obtenir le benzile (VIII) (6) (17).

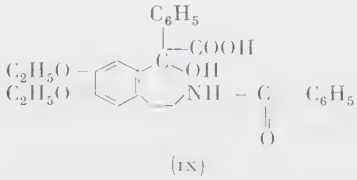


(VII)



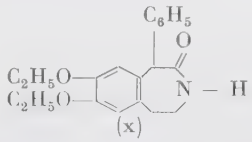
(VIII)

Par transposition benzilique, ce produit mène à un acide benzilique substitué (IX) (10) (9).



(IX)

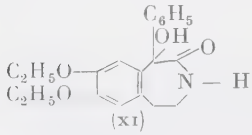
A partir de cette matière première, trois composés nouveaux furent préparés :



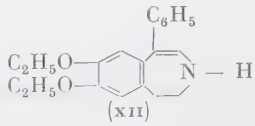
(X)

1° la phényl-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydrobenzazépine (X). Après réduction de la fonction alcool et débenzoylation, l'amino-acide formé est finalement lactamisé.

2° la 1-H, phényl-1 hydroxy-1 oxo-2 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (XI) par débenzoylation de l'acide aminé obtenu,



(XI)

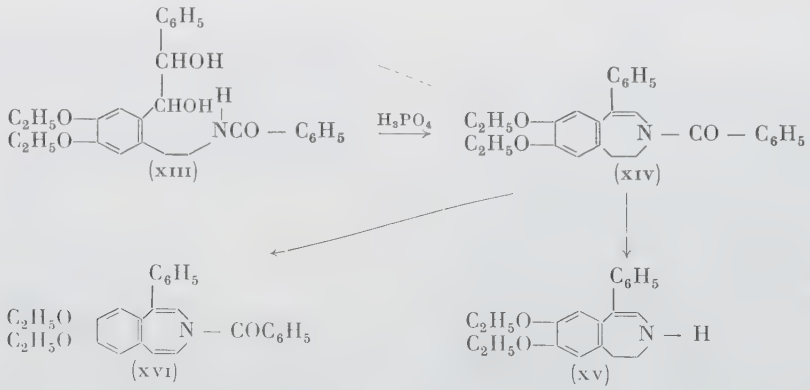


(XII)

3° la 3-H, phényl-1 diéthoxy-7,8 dihydro-4,5 benzazépine-3 (XII) a été préparée à partir du glycol primaire tertiaire venant de la réduction de l'acide benzilique (IX). Après débenzoylation, ce glycol subit une transposition pinacolique conduisant directement à la première 3-H, dihydro-1,2 benzazépine-3 connue.

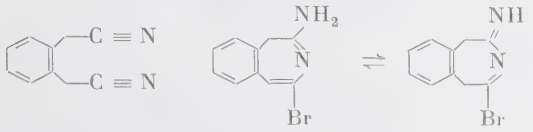
En 1965, Hamon (23) décrit d'autres dérivés de la benzazépine-3. Le benzile (VIII) est réduit en glycol, l'hydrobenzoïne (XIII). Celle-ci, sous l'action de l'acide phosphorique, conduit directement par une transposition de type pinacolique suivie d'une cyclisation en 3-H, phényl-1 benzoyl-3 dihydro-4,5 benzazépine-3 (XIV). Ce produit peut être débenzoylé en conduisant à la base (XV) ou encore peut être déshydrogéné menant ainsi à la 3-H, benzazépine-3 obtenue sous forme de dérivé benzoylé (XVI).

D'autre part, reprenant les travaux de Petyunin (36) qui avait cyclisé l'amide benzilique de la phénéthylamine en 1-H, diphényl-1,1 oxo-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3, Hamon observait la cyclisation d'amides mandéliques de la phénéthylamine en 1-H, phényl-1 oxo-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3.



(XIII) (XIV) (XV) (XVI)

Par une voie tout à fait différente, l'*o*-phénylène diacétonitrile (XVII) a été cyclisé par action de l'acide bromhydrique en dérivé bromé de la benzazépine-3 (XVIII) (20) (28) et (35).



(XVII) (XVIII)

Nous avons cherché à préparer des dérivés oxygénés en 1 de la tétrahydro benzazépine-3, tout particulièrement des dérivés cétoniques. La préparation de tels dérivés dont l'azote était protégé par un reste sulfonylé concerne la première partie de ce travail. Leur étude et celle des moyens de séparation du groupement protecteur lui font suite. Ceci nous a permis d'obtenir des bases ayant une fonction cétonique en 1 et un groupement hydroxylé en 2.

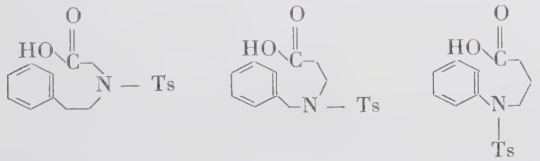
Ces bases ont été étudiées à divers points de vue et notamment leur oxydation periodique a donné lieu à des résultats intéressants.

Enfin, en cherchant à savoir si notre méthode de cyclisation en 1-H, tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3 one-1 était généralisable et permettait d'accéder à des dérivés portant en 2 un groupement phényl, nous avons observé un type de cyclisation tout à fait différent, conduisant à des oxo hexahydro imidazoisoquinoléines.

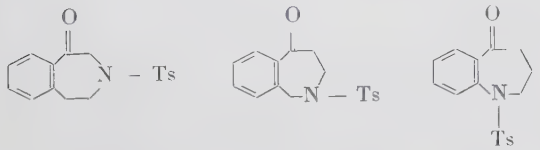
CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DES 1-H, ALCOYL OU ARYLSULFONYL-3 TÉTRAHYDRO-2,3,4,5 BENZAZÉPINES-3 ONE-1

G. R. Proctor et R. H. Thomson (39) ont cherché à cycliser selon Friedel et Crafts des aminoacides **(1 *a*, 1 *b*, 1 *c*)** en oxotétrahydrobenzazépines-1,2 ou 3 **(2 *a*, 2 *b* ou 2 *c*)**.



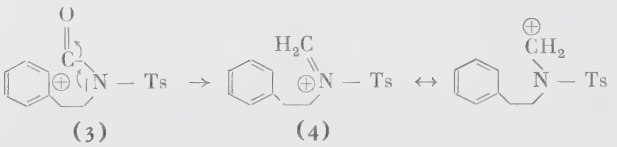
(1 *a*) **(1 *b*)** **(1 *c*)**



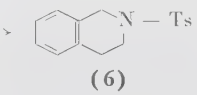
(2 *a*) **(2 *b*)** **(2 *c*)**

Ts = p. $SO_2C_6H_4CH_3$

Ils ont employé comme groupement protecteur de l'azote le groupe *p*-toluène sulfonyl (tosyl) favorable dans des synthèses analogues de quinolones (11). La cyclisation ne suit pas, en général le cours prévu. En effet, l'aminoacide **(1 *a*)** chauffé dans l'acide polyphosphorique ou son chlorure traité par le chlorure d'aluminium mènent à une N-tosyl tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine **(6)** par raccourcissement de cycle dû au départ d'une molécule d'oxyde de carbone. Proctor et Thomson proposent le mécanisme suivant, dû au doublet libre sur l'azote. Le carbocation **(3)** se décompose pour fournir un deuxième carbocation **(4)** stabilisé par résonance et se cyclisant ensuite.



(3) **(4)**



(6)

A basse température, le carbocation **(3)** conduit à de petites quantités de substance cétonique isolée à l'état de dinitro-2,4 phénylhydrazone et les auteurs cités attribuent ce fait à une compétition entre deux évolutions possibles du carbocation **(3)** formé, l'une étant la décarbonylation déjà vue, l'autre étant la réaction attendue de substitution électrophile sur le noyau benzénique.

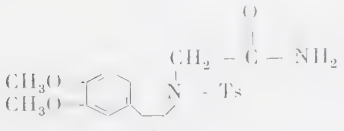
Nous avons cherché à lever la difficulté en utilisant pour la cyclisation non plus les acides ou les chlorures d'acide correspondants mais des amides en dérivant.

Les réactions d'acylation par les amides et, en particulier par les anilides en présence d'oxytrichlorure de phosphore sont connues depuis longtemps. La réaction étudiée en 1927 par Vilsmeier et Haack (48) concernait des condensations intermoléculaires mais certains auteurs (24) (25) sont parvenus à réaliser des acylations intramoléculaires de ce type par l'oxytrichlorure de phosphore ou l'acide polyphosphorique.

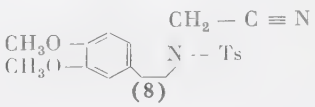
Dans un premier temps, nous avons tenté de cycliser par l'oxytrichlorure de phosphore, dans le benzène à reflux, la N-tosyl N-acétamido homovératrylamine **(7)**. Ce produit a été préparé par action sur la N-tosyl

homovératrylamine de chloracétanilide en présence de carbonate de potassium sec dans l'acétone à reflux.

L'action de l'oxytrichlorure de phosphore provoque une déshydratation en nitrile correspondant **(8)**,



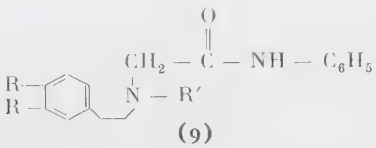
(7)



(8)

comme le montrent l'analyse du composé obtenu et sa comparaison avec un échantillon authentique préparé par action du chloracétonitrile sur la N-tosylhomovératrylamine en présence de carbonate de potassium sec dans l'acétone à reflux.

Nous avons donc préparé, en vue de leur cyclisation, des N-tosyl N-acétanilido phénéthylamines substituées sur le noyau aromatique puis ultérieurement des dérivés analogues en remplaçant le groupement tosyl par les groupements méthane sulfonyl (mésyl) et benzyl sulfonyl **(9 *a* à 9 *e*)**.



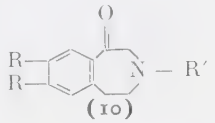
(9)

a) R = H $R' = Ts$
b) $R = OCH_3$ $R' = Ts$
c) $R = OC_2H_5$ $R' = Ts$
d) $R = OCH_3$ $R' = Ms = -SO_2CH_3$
e) $R = OCH_3$ $R' = -SO_2-CH_2-C_6H_5$

La méthode utilisée pour préparer ces matières premières est analogue à celle qui nous avait fourni la N-tosyl N-acétamido homovératrylamine.

Les cyclisations se sont tout d'abord montrées peu reproductibles. Nous avons pu établir que des rendements satisfaisants étaient obtenus par l'emploi d'oxytrichlorures de phosphore conservés depuis longtemps en récipients non scellés alors que des oxytrichlorures récemment acquis laissaient le produit de départ non attaqué. En cherchant à obtenir un oxychlorure artificiellement vieilli, nous avons préparé, dans une série d'essais systématiques, des oxychlorures hydratés au bain de glace par des quantités d'eau croissantes après avoir redistillé préalablement le produit dans un appareil bien sec muni d'une garde de chlorure de calcium. Les résultats les plus satisfaisants furent obtenus avec un oxytrichlorure hydraté par 5 p. 100 de son poids d'eau.

Par chauffage dans le benzène à reflux, en présence d'un excès d'oxytrichlorure, il se forme dans le cas des phénéthylamides substitués sur le noyau **(9 *b* à 9 *e*)** et avec des rendements de l'ordre de 50 à 75 p. 100 des composés cétoniques dont l'analyse et les propriétés s'accordent bien aux structures des produits attendus : 1-H, alcoyl ou aryl sulfonyl-3 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3 one-1 **(10 *b* à 10 *e*)**.



(10)

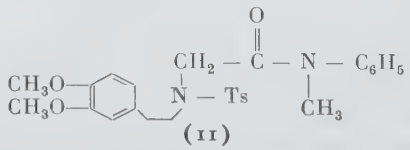
b) R = OCH_3 $R' = Ts$
c) R = OC_2H_5 $R' = Ts$
d) R = OCH_3 $R' = Ms$
e) R = OCH_3 $R' = -SO_2-CH_2-C_6H_5$

Ces composés sont isolés après distillation sous pression réduite du benzène et de l'excès d'oxytrichlorure et reprise à chaud du résidu par de l'alcool à 96° dans lequel les tétrahydrobenzazépines one cristallisent spontanément.

Un certain nombre de constatations annexes méritent d'être mentionnées.

Nous avons déjà signalé que l'oxytrichlorure de phosphore employé devait être modifié par addition d'eau. Le réactif ainsi obtenu paraît difficilement pouvoir être remplacé. Notamment l'acide polyphosphorique ou le mélange d'acide polyphosphorique et d'oxytrichlorure ne remplissent pas le même rôle comme il était tentant de le penser au départ. On sait en effet, qu'historiquement, l'emploi de l'acide polyphosphorique doit son essor à H. R. Snyder. Celui-ci avait remarqué que des oxychlorures de phosphore, conservés un certain temps, étaient capables de produire des cyclisations non reproductibles avec un oxychlorure fraîchement distillé. Il avait pu ensuite arriver à la conclusion que de telles cyclisations étaient réalisables par l'emploi d'acide polyphosphorique ou, dans quelques autres cas par un mélange d'acide polyphosphorique et d'oxytrichlorure de phosphore fraîchement distillé (46). Accessoirement, nous avons aussi pu montrer que la cyclisation ne se produisait pas non plus sous l'influence de l'acide chlorhydrique sec dans le benzène.

Par ailleurs l'amide utilisé n'est pas sans importance. Il semble qu'un hydrogène disponible sur l'azote de la fonction amide soit nécessaire. En tous cas, l'emploi du méthylanilide (11) ne nous a pas permis d'isoler le produit de cyclisation **(10 *b*)**.



(11)

La présence, sur le noyau aromatique de la phénéthylamine de départ, de substituants donneurs d'électrons paraît indispensable. L'amide **(9 *a*)** préparé à partir de la phénéthylamine non substituée, soumis à la

cyclisation dans les conditions usuelles n'a permis d'isoler que de la tosyl-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine avec un rendement de 36 p. 100.

Enfin une tentative de cyclisation de dérivé N-benzylé préparé à partir de N-benzyl homovératrylamine à la place de N-tosyl homovératrylamine, ne nous a pas donné de résultat encourageant.

Les données de la littérature sur l'emploi d'oxytrichlorure de phosphore partiellement hydraté sont assez minces. Nous avons pu relever la préparation du diméthyl-1,3 chloro-4 uracile par chloration de l'acide diméthyl-1,3 barbiturique au moyen d'oxychlorure hydraté par 4 p. 100 d'eau (37) et la préparation de la phosphosérine (5) par emploi d'oxychlorure de phosphore hydraté par 20 p. 100 d'eau. Dans ce dernier cas, le réactif et le produit de la réaction sont très éloignés de notre sujet. Dans le premier, aucune hypothèse n'est avancée quant au mode d'action du réactif.

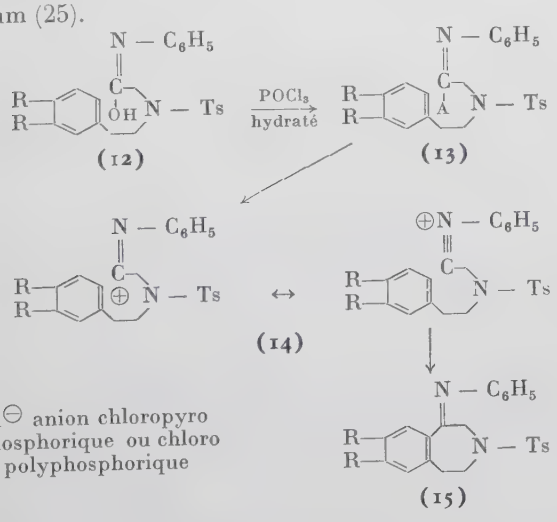
Nous ne pouvons qu'avancer des propositions pour le mécanisme de la cyclisation observée. Celle-ci pourrait se produire par l'intermédiaire d'un ester chloro pyrophosphorique **(13)** de la forme hydroxy-iminée de l'amide **(12)**. On peut, en effet, faire les remarques suivantes :

1° L'addition de 5 p. 100 d'eau à de l'oxytrichlorure de phosphore correspond sensiblement à la formation d'un tétrachlorure de pyrophosphoryle selon la réaction :

$$2\ POCl_3 + H_2O \rightarrow P_2O_5Cl_4 + 2\ HCl$$ (Théorie : 5,9 p. 100 d'eau)

bien que, certainement, les choses ne soient pas si simples.

2° Dans des cas analogues, il a été montré que des cyclisations passaient par l'intermédiaire d'ester chlorophosphorique d'imine (43) (44) les esters chlorhydriques nécessitant la catalyse par le trichlorure d'aluminium (25).



A⊖ anion chloropyro phosphorique ou chloro polyphosphorique

Cet ester donnerait ensuite un carbocation **(14)**, stabilisé par résonance, qui se cycliserait par attaque électrophile du noyau benzénique activé en imine **(15)** finalement hydrolysée en cétone **(10)**.

Pour confirmer au moins partiellement cette hypothèse, nous avons tenté d'isoler cette imine intermédiaire. Nous avons pour cela, après réaction et élimination du solvant par distillation sous pression réduite, ajouté de la pyridine avant toute addition d'eau de façon à éviter l'hydrolyse de l'imine en milieu acide; mais nous n'avons obtenu ainsi que des produits impossibles à purifier. Nous avons, par contre, pu observer de façon constante que, si le résidu de distillation est repris par des solvants anhydres convenant à la recristallisation de la N-tosyltétrahydro benzazépinone (acide acétique, butanone), aucune cristallisation ne se produit. Celle-ci commence au contraire très rapidement si l'on ajoute à la solution de petites quantités d'eau ou d'alcool à 96°. Ceci indique bien que la cristallisation se produit à la suite d'une transformation chimique où l'eau joue un rôle et est bien en faveur de l'hypothèse avancée.

En conclusion, nous utilisons une réaction de condensation intramoléculaire qui s'opère avec un bon rendement à partir de N-acétanilido phénéthylamines substituées. Il faut pour cela que :

1° L'atome d'azote de la phénéthylamine soit protégé par divers groupements sulfonylés,

2° le noyau benzénique de la phénéthylamine soit activé pour que la cyclisation s'opère sans réduction de cycle,

3° l'amide soit monosubstitué c'est-à-dire préparé à partir de chloracétanilide et non de méthylchloracétanilide,

4° l'oxytrichlorure de phosphore soit modifié par vieillissement en récipient non scellé ou hydraté par environ 5 p. 100 de son poids d'eau.

Ces deux derniers points montrent que la réaction décrite est différente de celle qui est connue sous le nom de réaction de Vilsmeier Haack.

Sans connaître le mécanisme exact de cette réaction, nous pensons pouvoir avancer qu'elle s'effectue par l'intermédiaire d'un ester chloropyrophosphorique de la forme hydroxy iminée de l'amide et que l'addition d'alcool à 96° comme solvant de cristallisation de la tétrahydrobenzazépine one N-sulfonylée permet la formation de cette dernière à partir d'une imine non isolée.

Partie expérimentale

N-tosyl homovératrylamine. — Cette substance est décrite par Proctor et Thomson qui n'indiquent pas leur mode de préparation (39). Nous avons opéré de la façon suivante.

On mélange par agitation magnétique 25 g d'homovératrylamine, 200 cm³ d'éther et 50 cm³ de soude 2 N dans une fiole maintenue à température ordinaire par un bain d'eau froide. En trois heures environ sont progressivement ajoutés 50 g de chlorure de tosyle technique (90 p. 100 d'excès) et 150 cm³ de soude 2 N. Un produit incolore ne tarde pas à cristalliser. Après filtration, lavage et séchage, le tosylate brut (Rdt = 88 p. 100) est recristallisé dans 400 cm³ d'alcool à 96°. On obtient 41 g d'un produit incolore, F = 136° C litt. F = 136° C (39).

N-mésyl homovératrylamine. — A 400 cm³ d'éther et 90,5 g d'homovératrylamine mélangés par agitation énergique sur bain de glace, 65 g (12 p. 100 d'excès) de chlorure de mésyle sont ajoutés en deux heures de façon que la température du mélange reste inférieure à 10° C. Le mélange est maintenu alcalin par addition progressive de 600 cm³ de soude N. Après 3 heures d'agitation, on acidifie à *p*H 4 par de l'acide chlorhydrique et l'éther est évaporé sous courant d'air.

Des cristaux incolores ne tardent pas à apparaître; ils sont séparés par filtration après quelques heures de repos et séchés à 37° C. Ces cristaux, 98,8 g (Rdt = 76 p. 100), F = vers 70° C sont recristallisés pour analyse dans le benzène.

Cristaux incolores, F = 72° C, solubles à chaud dans l'alcool. I. R. bande à 3 250 cm^{-1} (*).

Anal. : $C_{11}H_{17}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 50,94 ; H, 6,61 ; N, 5,40 ; S, 12,37. — Tr. : C, 50,85 ; H, 6,68 ; N, 5,53 ; S, 12,39.

N-benzylsulfonyl homovératrylamine. — A 18,1 g d'homovératrylamine mélangés par agitation énergique sur bain de glace à 55 cm³ de soude N sont ajoutés en 2 heures 21 g (10 p. 100 d'excès) de chlorure de benzylsulfonyle mélangés à 300 cm³ d'éther. Le mélange est maintenu alcalin par addition progressive de 50 cm³ de soude N. Après 3 heures d'agitation et une nuit de repos, des cristaux incolores se sont séparés. Ils sont isolés par filtration et lavage soigneux à l'eau et à l'éther puis séchés à 37° C. Ces cristaux, 28,2 g (Rdt = 84 p. 100), F = 92° C sont recristallisés pour analyse dans l'alcool à 96 .

Cristaux incolores, F = 93° C ; I. R., bande à 3 270 cm^{-1}.

Anal. : $C_{17}H_{21}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 60,87 ; H, 6,31 ; N, 4,18 ; S, 9,56. — Tr. : C, 60,95 ; H, 6,08 ; N, 4,37 ; S, 9,45.

N-tosyl phénéthylamine. — Cette substance est décrite par Proctor et Thomson (39) sans description de sa préparation.

Nous avons opéré en suivant la méthode appliquée pour tosyler l'homovératrylamine. L'amide est recristallisé dans l'alcool à 70°. Rdt = 83 p. 100, F = 67° C, litt. F = 66° C (39).

N-tosyl diéthoxy-3,4 phénéthylamine. — Nous avons opéré en suivant la méthode appliquée pour tosyler l'homovératrylamine.

Ce sulfamide étant soluble en milieu alcalin, on le précipite en fin de réaction par neutralisation du mélange réactionnel au moyen d'acide chlorhydrique. Le sulfamide est recristallisé dans l'alcool à 96° après filtration à chaud sur charbon. L'isolement des cristaux est effectué après refroidissement à 0° C, Rdt = 62 p. 100.

Cristaux incolores, assez solubles dans l'alcool, F = 72° C. I. R., bande à 3 300 cm^{-1}.

Anal. $C_{19}H_{25}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 62,78 ; H, 6,93 N, 3,85 ; S, 8,82. — Tr. : C, 62,97 ; H, 7,08 ; N, 3,58 ; S, 8,55.

Condensations de sulfamides dérivés de phénéthylamines substituées avec des amides α-chlorés

Le sulfamide dérivé de la phénéthylamine est chauffé à reflux plusieurs heures dans l'acétone en présence d'une quantité sensiblement équimoléculaire de l'amide α-chloré et d'un large excès de carbonate neutre de potassium. Ce chauffage peut indifféremment être réalisé de façon continue ou discontinue. Par large dilution aqueuse, les sels minéraux sont dissous tandis que la phénéthylamine N-substituée précipite et s'organise plus ou moins lentement.

N-tosyl N-acétamido homovératrylamine (7). — 1,1 g de N-tosyl homovératrylamine, 0,35 g de chloracétamide (25 p. 100 d'excès), 1 g de carbonate de potassium sont chauffés 16,30 h dans 30 cm³ d'acétone. Ceci fournit 1,05 g de produit brut (Rdt=81 p. 100) 2 recristallisations pour analyse dans l'alcool à 96° fournissent un produit incolore, cristallisé, F = 168° C.

Anal. : $C_{19}H_{24}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 58,14 ; H, 6,16 ; S, 8,18. — Tr. : C, 58,47 ; H, 6,18 ; S, 7,88.

(*) Les spectres I. R. des produits solides ont été effectués en pastilles de KBr sur un Unicam SP 100. Les produits liquides ont été examinés en films minces.

N-tosyl N-cyanométhyl homovératrylamine (8). — 3,35 g de N-tosyl homovératrylamine, 0,8 g (6 p. 100 d'excès) de chloracétonitrile, 3 g de carbonate de potassium sont chauffés 24 heures à reflux dans 50 cm³ d'acétone. Le produit brut est recristallisé dans l'alcool à 96° ce qui fournit 2,2 g (Rdt = 59 p. 100) de cristaux incolores qui sont à nouveau recristallisés pour analyse dans l'alcool.

Cristaux incolores, F = 98° C ; I. R., bande nitrile non décelable.

Anal. : $C_{19}H_{22}N_2O_4S$: Calc. p. 100 : C, 60,94 ; H, 5,93 ; N, 7,48 ; S, 8,56. — Tr. : C, 60,92 ; H, 6,07 ; N, 7,70 ; S, 8,19.

N-tosyl N-acétanilido phénéthylamine (9 *a*). — 9,1 g de N-tosyl phénéthylamine, 5,6 g (stœchiométrie) de chloracétylanilide, 10 g de carbonate neutre de potassium sont chauffés pendant 24 heures dans 165 cm³ d'acétone. On isole 14,5 g de cristaux qui sont recristallisés dans l'alcool à 96° ce qui fournit 10,1 g de cristaux incolores, F = 121° C ; I. R., bandes à 3 300 cm^{-1}, 1 670 cm^{-1}.

Anal. : $C_{23}H_{24}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 67,62 ; H, 5,92 ; N, 6,86 ; S, 7,85. — Tr. : C, 67,85 ; H, 6,24 ; N, 7,03 ; S, 7,87.

N-tosyl N-acétanilido homovératrylamine (9 *b*). — 67 g de N-tosyl homovératrylamine recristallisé dans l'alcool, 34 g de chloracétanilide (stœchiométrie), 60 g de carbonate de potassium sont chauffés dans un litre d'acétone pendant 24 heures. On isole 84 g de cristaux qui sont recristallisés dans l'alcool à 96° ce qui fournit 62 g (Rdt = 66 p. 100), d'un produit incolore, F = 148° C.

Anal. : $C_{25}H_{28}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 64,08 ; H, 6,02 ; N, 5,98. — Tr. : C, 64,14 ; H, 6,04 ; N, 6,06.

N-tosyl N-acétanilido diéthoxy-3,4 phénéthylamine (9 *c*). — 10 g de N-tosyl diéthoxy-3,4 phénéthylamine, 4,67 g de chloracétanilide (stœchiométrie), 10 g de carbonate de potassium sont chauffés dans 160 cm³ d'acétone pendant 25 heures. On isole après recristallisation dans l'alcool à 96°, 10,6 g (Rdt = 78 p. 100) de cristaux incolores, F = 124° C ; I. R., bandes à 3 300 cm^{-1} et 1 680 cm^{-1}.

Anal. : $C_{27}H_{32}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 65,30 ; H, 6,49 ; N, 5,64 ; S, 6,46. — Tr. : C, 65,30 ; H, 6,44 ; N, 5,78 ; S, 6,13.

N-mésyl N-acétanilido homovératrylamine (9 *d*). — 182 g de N-mésyl homovératrylamine brute, 119 g de chloracétylanilide (stœchiométrie), 200 g de carbonate de potassium sont chauffés dans 2 litres d'acétone pendant 27 heures.

On isole 218,2 g de cristaux (Rdt = 86 p. 100). Ce produit brut contient de faibles quantités d'une substance non identifiée, à haut point de fusion et peu soluble dans le benzène.

La N-mésyl N-acétanilido phénéthylamine est recristallisée pour analyse dans le benzène après filtration à chaud sur charbon. On isole des cristaux incolores, F = 133° C, recristallisables dans l'alcool et le benzène ; I. R., bandes à 3 290 cm^{-1} et 1 675 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{21}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 58,14 ; H, 6,16 ; N, 7,14 ; S, 8,17. Tr. : C, 58,32 ; H, 6,11 ; N, 6,90 ; S, 8,00.

N-benzylsulfonyl N-acétanilido homovératrylamine (9 *e*). — 20 g de N-benzylsulfonyl homovératrylamine, 10,2 g de chloracétanilide (stœchiométrie) et 20 g de carbonate de potassium sont chauffés dans 200 cm³ d'acétone pendant 24 heures. On isole 26,5 g (Rdt = 95 p. 100) de cristaux incolores qui sont recristallisés dans l'alcool à 96°. Un échantillon pour analyse est recristallisé dans l'alcool.

Cristaux incolores, F = 148° C ; I. R., bandes à 3 300 cm^{-1} et 1 680 cm^{-1}.

Anal. : $C_{25}H_{28}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 64,08 ; H, 6,02 ; N, 5,98 ; S, 6,85. — Tr. : C, 64,15 ; H, 5,80 ; N, 6,25 ; S, 6,53.

Produit de condensation du méthylchloracétanilide avec la N-tosyl homovératrylamine : oxo-5 tosyl-3 phényl-6 (diméthoxy-3′,4′ phényl)-1 diaza-3,6 heptane (11). — 33,5 g de N-tosyl homovératrylamine, 18,4 g de méthylchloracétanilide (22) (stœchiométrie), 5 g de carbonate de potassium sont chauffés 27 heures dans 0,5 litre d'acétone. On isole 49 g de cristaux incolores qui sont recristallisés dans 300 cm³ d'alcool à 96° ce qui fournit 36,3 g (Rdt = 75 p. 100) d'une substance incolore qui est recristallisée pour analyse dans l'alcool, F = 102° C.

Anal. : $C_{26}H_{30}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 64,70 ; H, 6,27 ; N, 5,81 ; S, 6,64. — Tr. : C, 64,88 ; H, 6,39 ; N, 5,91 ; S, 6,84.

N-benzyl N-acétanilido homovératrylamine. — 3,08 g de chlorhydrate de benzyl homovératrylamine préparé selon J. Gardent (21), 1,7 g de chloracétanilide (stœchiométrie), 5 g de carbonate neutre de potassium sont chauffés à reflux pendant 48 heures dans 50 cm³ d'acétone. On isole 3,65 g de cristaux incolores (Rdt = 88 p. 100) qui sont dissous dans 20 cm³ de benzène, filtrés sur charbon et précipités par 50 cm³ d'éther de pétrole. On isole par filtration 2,2 g de cristaux, F = 65° C, qui sont recristallisés pour analyse dans l'oxyde de butyle normal.

Cristaux, F = 67° C ; I. R., bandes à 3 300 cm^{-1} et 1 680 cm^{-1}.

Anal. : $C_{25}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 74,22 ; H, 6,98 ; N, 6,93 ; O, 11,87. — Tr. : C, 74,39 ; H, 6,98 ; N, 7,29 ; O, 11,78.

Préparation de 1-H, N-alcoyl ou arylsulfonyl tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3 one-1

Action de l'oxytrichlorure de phosphore sur la N-tosyl N-acétamido homovératrylamine (7). — 0,5 g de N-tosyl N-acétamido homovératrylamine et 1 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore sont chauffés à reflux dans 10 cm³ de benzène pendant 1 heure. Aucune coloration n'apparaît. Après destruction sur glace de l'excès d'oxychlorure, on ajoute 20 cm³ de benzène et la phase benzénique est isolée après quelques heures de repos, lavée, séchée sur sulfate de sodium sec puis distillée sous vide; il reste 0,27 g (Rdt = 62 p. 100) d'un résidu huileux cristallisant au contact du méthanol. Après recristallisation dans l'éthanol des cristaux fournis par le résidu de distillation, on isole 0,2 g d'une substance identique (F et F du mélange) au produit de condensation de la N-tosyl homovératrylamine et du chloracétonitrile **(8)** déjà cité.

Procédé général de cyclisation par l'oxytrichlorure de phosphore des N-acétanilido phénéthylamines substituées (9 *b* à 9 *e*). — 2 g de composé sulfonylé et 4 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore hydraté (*1*) sont chauffés à reflux pendant 1,30 h dans 40 cm³ de benzène.

Après distillation à sec au bain-marie sous pression réduite, le résidu noirâtre est repris à chaud par 40 cm³ d'alcool à 96° (*2*). La tétrahydrobenzazépinone cristallise spontanément à chaud.

(*1*) L'oxytrichlorure de phosphore hydraté est préparé de la façon suivante : 500 g de produit technique sont distillés dans un appareil sec fermé par une garde de chlorure de calcium et en éliminant tête et queue de distillation. On recueille environ 400 g de fraction de cœur ; cette fraction est additionnée au bain de glace de 5 p. 100 de son poids d'eau, sous agitation magnétique et en opérant sous hotte, dans une fiole surmontée d'un réfrigérant fermé par une garde de chlorure de calcium.

Le produit ainsi préparé laisse dégager de l'acide chlorhydrique ; il est commodément conservé en récipient rodé surmonté par un tube à boules rempli de mercure.

Après plusieurs mois de conservation, sa viscosité augmente mais ses propriétés cyclisantes varient peu.

Dans les conditions précédentes de cyclisation, un oxytrichlorure de phosphore fraîchement distillé laisse récupérer le produit de départ. Il en est de même pour un oxychlorure hydraté par 20 p. 100 de son poids d'eau tandis que des produits hydratés à 4 et 6 p. 100 donnent des rendements comparables à celui que l'on obtient avec un oxychlorure hydraté à 5 p. 100 ou avec un oxytrichlorure technique après plusieurs années de conservation en récipient non scellé.

Les eaux-mères alcooliques de la tétrahydro benzazépine one après élimination de l'alcool et alcalinisation, laissent entraîner à la vapeur d'eau de l'aniline caractérisée après benzoylation par comparaison (F et F du mélange) avec un échantillon authentique de benzanilide.

(*2*) Si le résidu de distillation est repris non par de l'alcool à 96° mais par 40 cm³ de butanone, rien ne précipite. Il suffit pour faire cristalliser le produit attendu, d'ajouter à la solution chaude quelques gouttes d'alcool à 96° ou d'eau ; le résultat est immédiat (expérience faite pour la cyclisation en 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1).

1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *b*). — On opère dans les conditions décrites ci-dessus sur 2 g de N-tosyl N-acétanilido homovératrylamine **(9 *b*)**, ce qui fournit 1,2 g de produit brut coloré. On recristallise dans l'acide acétique après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, peu solubles dans l'alcool, F = 211° C ; I. R. bande à 1 670 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 60,78 ; H, 5,64 ; N, 3,73 ; S, 8,54. — Tr. : C, 60,77 ; H, 5,83 ; N, 3,48 ; S, 8,66.

Cette opération a été réalisée avec le même rendement sur des quantités 10 fois supérieures.

1-H, tosyl-3 diéthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *c*). — On opère dans les conditions décrites ci-dessus sur 2 g de N-tosyl N-acétanilido diéthoxy-3,4 phénéthylamine **(9 *c*)** ce qui fournit 0,9 g (Rdt = 55 p. 100) de cristaux gris qu'on recristallise dans l'acide acétique après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, F = 129° C. ; I. R., bande à 1 660 cm^{-1}.

Anal. : $C_{21}H_{25}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 62,51 ; H, 6,25 ; N, 3,47 ; S, 7,95. — Tr. : C, 62,85 ; H, 6,44 ; N, 3,01 ; S, 7,70.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *d*). — On opère dans les conditions décrites ci-dessus sur 2 g de N-mésyl N-acétanilido homovératrylamine **(9 *d*)** ce qui fournit 1 g (Rdt = 66 p. 100) de cristaux colorés en rouge le plus souvent et que l'on recristallise dans l'alcool après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, F = 219° C ; I. R., bande à 1 670 cm^{-1}.

Anal. : $C_{13}H_{17}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 52,16 ; H, 5,72 ; N, 4,68 ; S, 10,71. — Tr. : C, 52,22 ; H, 5,53 ; N, 4,90 ; S, 10,42.

Remarque : Pour des opérations importantes, nous n'avons pas isolé la N-mésyl N-acétanilido homovératrylamine **(9 *d*)**. Le produit brut est dissous à chaud dans du benzène à raison de 20 g dans 0,4 litre ; la solution est filtrée à chaud en présence de charbon puis

additionnée d'oxytrichlorure de phosphore comme précédemment en vue de la cyclisation en tétrahydrobenzazépine one. Nous avons opéré de cette façon pour des quantités de l'ordre de 80 g de l'amide (**9** *a*). Le rendement est inchangé.

1-H, benzylsulfonyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *e*). — 10 g de N-benzylsulfonyl N-acétanilido homovératrylamine (**9** *e*) sont traités, dans les conditions déjà décrites, par l'oxytrichlorure de phosphore. Le résidu de distillation est repris par une quantité d'alcool réduite de moitié soit ici 0,1 litre à cause de la solubilité notable du produit obtenu dans l'alcool. Les cristaux ainsi obtenus 6,15 g (Rdt = 77 p. 100) sont recristallisés dans l'alcool après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, F = 172° C ; I. R.., bande à 1 670 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 60,78 ; H, 5,64 ; N, 3,73 ; S, 8,54. — Tr. : C, 60,80 ; H, 5,47 ; N, 3,81 ; S, 8,36.

Action de l'oxytrichlorure de phosphore hydraté sur la N-tosyl N-acétanilido phénéthylamine (9 *a*). — 1 g de dérivé tosylé (**9** *a*) est chauffé 3 heures à reflux dans 20 cm^3 de benzène en présence de 2,5 cm^3 d'oxytrichlorure de phosphore hydraté à 5 p. 100. Après distillation à sec sous vide, le résidu est repris par 15 cm^3 d'alcool à 96°. On recueille 0,25 g d'un précipité cristallin (Rdt = 36 p. 100) qui est recristallisé dans l'acide acétique après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, F = 145° C, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone et ne présentant pas de bande carbonylée en I. R. Son point de fusion identique à celui donné pour la tosyl-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine préparée par Proctor et Thomson (39) et son analyse permettent l'identification.

Dans les conditions standards de cyclisation, on récupère une grosse partie du produit de départ n'ayant pas réagi.

N-tosyl diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Anal. : $C_{16}H_{17}NO_2S$: Calc. p. 100 : C, 66,87 ; H, 5,96 ; N, 4,87 ; S, 11,16. — Tr. : C, 66,96 ; H, 5,98 ; N, 4,83 ; S, 11,36.

Action d'un mélange d'acide polyphosphorique et d'oxytrichlorure de phosphore sur la N-tosyl N-acétanilido homovératrylamine (9 *b*). — 1 cm^3 d'oxytrichlorure redistillé le jour même est mélangé dans un ballon avec 5,9 g d'acide polyphosphorique. Après un passage de 30 minutes sur le bain-marie, nécessaire pour parfaire le mélange, 1 g de dérivé tosylé est mêlé au réactif ainsi préparé. Un dégagement gazeux s'accompagne de l'apparition d'une coloration vert foncé au cours d'un chauffage d'une heure sur bain-marie. Le mélange est ensuite repris par 20 cm^3 d'alcool à 96° et la solution est laissée quelques heures. Par filtration, on isole 0,1 g d'un précipité qui est recristallisé dans l'alcool, F = 144° C et qui est probablement le produit de départ impur (F = 148° C). Le traitement des eaux mères n'a pas permis d'isoler de produit cristallisé.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DES N-TOSYL ET N-MÉSYL TÉTRAHYDRO BENZAZÉPINES ONE (10 *b* à 10 *e*)

Ces produits donnent des dinitro-2,4 phénylhydrazones cristallisées. Nous avons préparé le cétal donné par l'éthylène glycol avec la 1-H, N-tosyl diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (**33**).

La spectroscopie I. R. montre que l'absorption due au carbonyle se situe vers 1 670 cm^{-1}.

1° Comportement en milieu acide

Les N-tosyl et N-mésyl tétrahydrobenzazépines one montrent une grande stabilité en milieu acide. Par exemple, l'acide chlorhydrique les laisse sensiblement inaltérées, même après plusieurs heures de reflux soit en milieu aqueux, soit en solution alcoolique, soit en solution acétique.

2° Comportement en milieu alcalin

Les N-tosyl et N-mésyl tétrahydro benzazépines one, contrairement aux dérivés non cétoniques, montrent une grande fragilité en milieu alcalin à chaud. L'attaque en milieu alcoolique est immédiate et conduit rapidement à des produits très instables, même après l'action d'hydroborure de potassium. C'est pourquoi, nous avons été amené, comme nous le verrons par la suite, à prépa-

rer une série de dérivés substitués en 2 afin d'étudier leur comportement en milieu alcalin.

3° Réduction

a) **Réduction de la fonction cétone en fonction alcool :** passage aux 1-H, tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3.

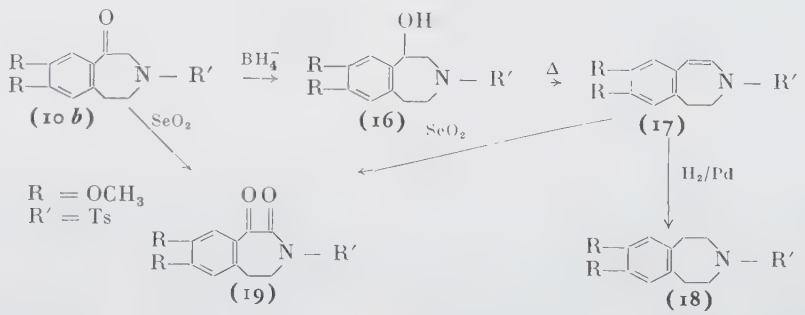
La fonction cétone des tosyl et mésyl tétrahydro benzazépines one résiste à l'hydrogénation catalytique à pression normale, soit en présence de charbon palladié, soit en présence de platine d'Adams. Elle est, par contre, facilement hydrogénée en fonction alcool par l'hydroborure de potassium. Le dérivé tosylé et hydroxylé **(16)** a été déshydraté par chauffage à 200° C en dihydro-4,5 benzazépine **(17)**. Cette déshydratation peut également s'effectuer par chauffage prolongé dans l'acide chlorhydrique. Le dérivé éthylénique **(17)** est ainsi obtenu quantitativement. L'oxydation sélénieuse de ce dérivé fournit la 1-H, tosyl-3 dioxo-1,2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 **(19)**, identifiée par comparaison (I. R. et F) avec le produit d'oxydation sélénieuse de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(10 *b*)**. Certains cas d'oxydation sélénieuse de composés éthyléniques en dérivés dicarbonylés ont déjà été relevés dans la littérature (1). La spectroscopie I. R. du produit obtenu montre deux bandes à 1 680 et 1 695 cm^{-1}.

b) **Réduction selon Clemmensen :** raccourcissement de cycle en méthyl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

La N-tosyl tétrahydro benzazépine **(10 *b*)** a été soumise à la réduction selon Clemmensen en vue, soit d'observer sa réduction en tosyl-3 tétrahydro benzazépine **(18)**, soit de mener à un dérivé éventuellement détosylé. Le produit isolé est neutre, non carbonylé d'après la spectroscopie I. R. Son analyse correspond à celle du dérivé de simple réduction attendu mais ses propriétés physiques sont différentes de celles de ce composé.

L'étude du spectre de R. M. N. révèle l'existence d'un doublet correspondant à trois protons, centré sur $\delta = 1{,}5$ ppm et d'un quadruplet correspondant à un proton isolé centré sur $\delta = 5{,}1$ ppm. Ceci suggère l'existence d'un groupement méthyle couplé à un proton isolé (couplage de type A X 3). Nous avons pensé que le composé obtenu pouvait être la méthyl-1 tosyl-2 diméthoxy-6,7 isoquinoléine. Le déplacement chimique élevé du proton isolé pourrait s'expliquer par le fait qu'il s'agit d'un proton benzylique voisin d'un azote.

Cette interprétation pouvait au surplus s'accorder à deux séries de faits relevés dans la littérature :

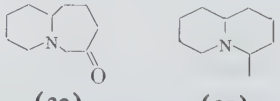


Le dérivé éthylénique **(17)** est facilement hydrogénable catalytiquement en présence de charbon palladié et mène ainsi à la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 **(18)** ; à partir de ce composé, nous sommes parvenu à préparer le produit de détosylation : 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (voir chap. III). Ce composé a été décrit par Wood et coll. (49) qui l'ont préparé par une voie tout à fait différente signalée dans notre introduction.

Cette identification prouve que la cyclisation s'est bien effectuée par attaque électrophile du noyau benzénique de l'homovératrylamine à la position indiquée.

Elle prouve, d'autre part, que les opérations décrites

En premier lieu, il a été observé à plusieurs reprises que les amino-2 cétones étaient susceptibles de se transposer durant la réduction selon Clemmensen (34). Leonard et coll. (30) ont montré par exemple, que la réduction de l'oxo-3 aza-1 bicyclo[5.4.0] undécane **(20)** menait à la méthyl-4 quinolizine **(21)**.



(20) **(21)**

Par ailleurs, les dérivés de la benzazépine possèdent

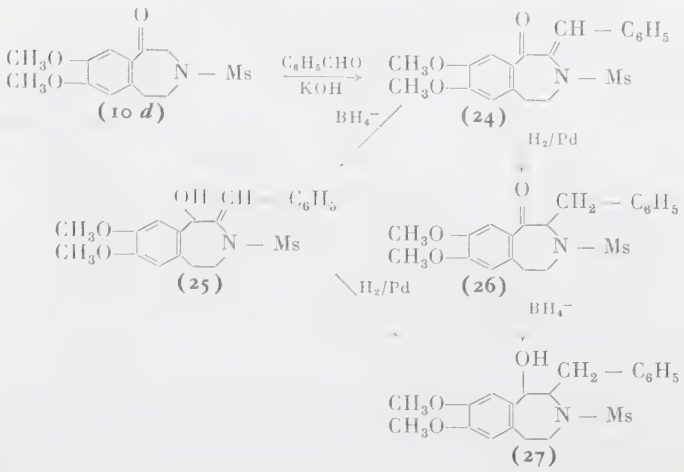
une tendance marquée à la réduction de cycle. Par exemple, les phényl-1 dihydro benzazépines se transposent aisément en α-hydroxybenzyl tétrahydro isoquinoléines (23).

La confirmation de notre hypothèse a finalement été obtenue en préparant par les voies classiques la méthyl-1 tosyl-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine qui s'est révélée identique (I. R. et F) au produit obtenu au cours de la réduction selon Clemmensen de la tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro benzazépinone **(10 *b*)**.

4° Action du brome

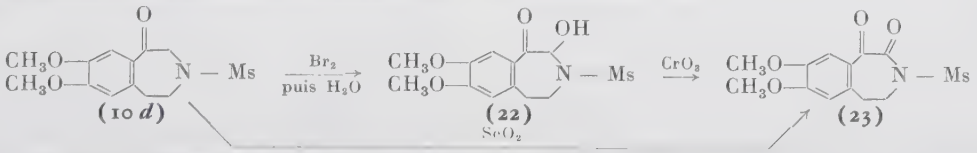
L'action du brome à froid dans l'acide acétique sur la 1-H, mésyldiméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(10 *d*)** conduit, avec un bon rendement, à l'isolement d'un produit non bromé et dont l'analyse révèle qu'il renferme un oxygène de plus que le produit de départ. Nous lui attribuons la structure d'une oxo-1 hydroxy-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 **(22)**, en accord avec le fait que son oxydation chromique conduit au même produit que celui donné par l'oxydation sélénieuse du produit de départ cétonique **(10 *d*)**.

L'analyse et la spectroscopie I. R. du produit d'oxydation obtenu par les deux voies nous permettent de lui attribuer la structure d'une dioxo-1,2 tétrahydro benzazépine **(23)**, homologue du produit déjà obtenu en série tosylée **(19)**.



Celui-ci peut être réduit par l'hydroborure de potassium en 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzylidène-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(25)** qui, hydrogéné catalytiquement, fournit la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(27)**.

L'ordre des réactions peut être inversé et la réduction catalytique du produit de crotonisation **(24)** donne la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(26)**. Ce produit, réduit par l'hydroborure de potassium, fournit la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(27)**, identifiée par son spectre I. R.



Nous avons cherché à isoler, mais sans succès, un intermédiaire réactionnel bromé en 2. Sans avoir approfondi la question, nous avons cependant remarqué que les traces d'eau apportées par les différents réactifs entraînent, dans le milieu réactionnel, la précipitation de petites quantités de dérivé hydroxylé **(22)**, identifié à l'état brut par spectroscopie I. R. Ceci semble indiquer que l'intermédiaire bromé cherché est très aisément hydrolysable.

5° Réaction de crotonisation

L'action de l'aldéhyde benzoïque en milieu alcalin et en présence d'alcool à froid conduit facilement à partir de la mésyl-3 tétrahydro benzazépinone **(10 *d*)** au dérivé de crotonisation **(24)**.

L'ensemble de ces réactions est prouvé par les résultats des analyses et l'étude spectroscopique I. R. des produits obtenus. L'absorption I. R. du carbonyle du produit de crotonisation **(24)** se situe à 1 660 cm^{-1}, mais aucune bande attribuable à la double liaison carbone carbone ne peut être observée. Ce produit ne donne pas, dans les conditions habituelles, de dinitro-2,4 phénylhydrazone.

Le produit de sa réduction par l'hydroborure de potassium **(25)** ne présente plus de bande carbonyle mais un pic complexe vers 3 500 cm^{-1} est apparu.

La benzyl-2 tétrahydro benzazépinone **(26)** a une bande d'absorption à 1 680 cm^{-1} et donne en milieu alcoolique une dinitro-2,4 phénylhydrazone.

Le déplacement de l'absorption I. R. du carbonyle

par rapport au produit initial peut s'expliquer par une diminution de la conjugaison.

Le dérivé hydroxylé en 1 et benzylé en 2 **(27)** présente une liaison O — H absorbant à 3 470 cm^{-1}.

Partie expérimentale

Dinitro-2,4 phénylhydrazone de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1. — 0,3 g de produit cétonique **(10 *b*)** dissous dans 10 cm^3 de diglyme (éther diméthylique du diéthylène glycol) est ajouté à uns solution de 0,5 g de dinitro-2,4 phénylhydrazine dans 15 cm^3 de diglyme, acidifiée par IX gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Après 4 jours, on isole par filtration 0,45 g (Rdt = 99 p. 100) d'un précipité rouge qui est recristallisé pour analyse d'abord dans 50 cm^3 de diglyme, puis dans 15 cm^3 d'acide acétique.

Cristaux rouges, F = 235°-238° C.

Anal. : $C_{25}H_{25}N_5O_8S$: Calc. p. 100 : C, 54,04 ; H, 4,54 ; N, 12,61 ; S, 5,77. — Tr. : C, 54,07 ; H, 4,73 ; N, 12,53 ; S, 5,77.

1-H, diméthoxy-7,8 éthylène dioxy-1,1 tosyl-3 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3. — 1,60 g de dérivé cétonique **(10 *b*)**, 0,2 g d'acide *p*-toluène sulfonique et 30 cm^3 de benzène sont chauffés à reflux pendant 9 heures dans un ballon surmonté d'un réfrigérant avec séparateur d'eau en présence d'un gros excès (2 cm^3) d'éthylène glycol. La solution benzénique est séparée dans une ampoule à décanter et lavée d'abord par une solution de bicarbonate de sodium puis par l'eau. Elle est ensuite distillée sous pression réduite ; le résidu, 1,65 g (Rdt = 92 p. 100), est recristallisé pour analyse par dissolution dans le benzène et précipitation par l'éther de pétrole, suivie d'une recristallisation dans l'alcool. La spectroscopie I. R. montre une faible bande cétonique mais l'analyse est correcte.

Cristaux sensiblement incolores, F = 142° C, solubles dans le benzène.

Anal. : $C_{21}H_{25}O_6NS$: Calc. p. 100 : C, 60,13 ; H, 6,01 ; N, 3,34 ; S, 7,64. — Tr. : C, 60,30 ; H, 6,17 ; N, 3,04 ; S, 7,34.

1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (16). — 5 g de cétone **(10 *b*)** sont dissous dans 200 cm^3 de diglyme (éther diméthylique du diéthylène glycol) par chauffage. A cette solution refroidie vers 40° C sont ajoutés 5 g d'hydroborure de potassium dissous dans 20 cm^3 d'eau ; le mélange est chauffé au bain-marie bouillant pendant 45 minutes. Après dilution par 500 cm^3 d'eau et acidification progressive par de l'acide chlorhydrique concentré, la cristallisation s'amorce en présence d'un peu d'éther. Les cristaux, 4,6 g (Rdt = 91 p. 100) sont recristallisés pour analyse dans l'alcool à 96°. Poudre microcristalline à fusion pâteuse à partir de 100° C mais dont l'analyse est satisfaisante. I. R., bande complexe 3 300-3 500 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{23}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 60,47 ; H, 6,14 ; N, 3,71 ; S, 8,49. — Tr. : C, 60,34 ; H, 6,18 ; N, 3,79 ; S, 8,30.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1. — 2 g de dérivé cétonique mésylé **(10 *d*)** sont dissous par chauffage à l'ébullition dans 200 cm^3 d'alcool à 96°. A la solution sont ajoutés 2 g d'hydroborure de potassium et le mélange maintenu à 50° C est agité pendant 3 heures. Par dilution aqueuse, des cristaux apparaissent ; ils sont séparés, 1,7 g (Rdt = 84 p. 100) et recristallisés pour analyse dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 183° C ; I. R., bande complexe 3 330-3 250 cm^{-1}.

Anal. : $C_{13}H_{19}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 51,80 ; H, 6,36 ; N, 4,65 ; S, 10,64. — Tr. : C, 51,63 ; H, 6,23 ; N, 4,59 ; S, 10,76.

3-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 dihydro-4,5 benzazépine-3 (17). — 1° **Par chauffage à sec de la 1-H, toxyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (16).**

8 g de l'alcool tosylé **(16)** sont chauffés une heure au bain métallique entre 190° et 200° C, sous vide de la trompe à eau. Un dégagement gazeux se produit.

Le résidu est dissous à chaud dans 150 cm^3 d'alcool à 96° et la solution est filtrée en présence de charbon. Par refroidissement, une cristallisation se produit et on isole par filtration 6 g (Rdt = 79 p. 100) de cristaux qui sont recristallisés pour analyse dans l'alcool.

Cristaux incolores, F = 144° C ; I. R., bande à 1 630 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 63,50 ; H, 5,87 ; N, 3,90 ; S, 8,92. — Tr. : C, 63,68 ; H, 5,97 ; N, 3,86 ; S, 8,77.

2° **Par chauffage prolongé dans l'acide chlorhydrique dilué au quart de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (16).**

0,5 g de l'alcool tosylé **(16)** sont chauffés à reflux pendant 20 heures dans 4 cm^3 d'acide chlorhydrique dilué au quart. Une légère coloration verdâtre apparaît tandis que des cristaux se séparent. Après refroidissement, la filtration permet d'isoler 0,45 g (Rdt = 95 p. 100) de cristaux qui sont identifiés après recristallisation dans l'alcool par comparaison (F et F du mélange) à la dihydrobenzazépine déjà préparée **(17)**.

1-H, tosyl-3 dioxo-1,2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (19). — 1° Oxydation sélénieuse de la tétrahydrobenzazépine one (10 *b*).

1,5 g d'anhydride sélénieux dissous dans 3 cm³ d'eau et 5 g de cétone tosylée (10 *b*) sont chauffés à reflux deux heures dans 50 cm³ d'acide acétique ($1{,}35.10^{-2}$ M de SeO_2 pour $1{,}33.10^{-2}$ M de cétone). Après filtration à chaud en présence de charbon, on isole par refroidissement 4,75 g (Rdt = 91 p. 100) d'un produit cristallisé, donnant en milieu alcoolique une dinitro-2,4 phénylhydrazone et qui est recristallisé pour analyse dans l'alcool.

Cristaux sensiblement incolores, F = 210° C ; I. R., bandes à 1 695 cm^{-1} et 1 680 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{19}NO_6S$: Calc. p. 100 : C, 58,60 ; H, 4,92 ; N, 3,60 ; S, 8,23. — Tr. : C, 58,52 ; H, 4,87 ; N, 3,43 ; S, 7,92.

2° Oxydation sélénieuse de la dihydro benzazépine (17).

0,32 g d'anhydride sélénieux dissous dans 1 cm³ d'eau et 1 g de dihydrobenzazépine (17) sont chauffés à reflux pendant 1,5 h dans 20 cm³ d'acide acétique (1 mole de SeO_2 pour 1 mole de dérivé éthylénique). La solution est filtrée à chaud sur charbon ; après refroidissement, un précipité de 0,15 g est séparé par filtration.

Les eaux mères sont additionnées d'eau et fournissent ainsi 0,6 g d'un précipité colmatant qui est recristallisé dans 12 cm³ d'alcool à 96° ; le produit obtenu, 0,15 g est joint au premier précipité. Le mélange, 0,3 g (Rdt = 28 p. 100) est recristallisé dans l'alcool puis dans l'acide acétique après filtration à chaud sur charbon. Les cristaux sont identifiés (I. R. et F) au produit de l'oxydation sélénieuse de la cétone (10 *b*).

1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (18). — 0,438 g de dérivé tosylé éthylénique (17) est hydrogéné en présence de 0,048 g de charbon palladié à 5 p. 100 dans 20 cm³ d'acide acétique. En 1 heure, 29 cm³ (non corr.) d'hydrogène sont absorbés. Théorie pour une mole : 27,4 cm³. Après filtration et dilution aqueuse, on isole 0,3 g (Rdt = 70 p. 100) d'un précipité cristallin qui est recristallisé deux fois dans l'alcool à 96° pour analyse.

Cristaux incolores, F = 114° C. Certaines préparations dans les mêmes conditions nous ont parfois fourni ce produit sous une forme cristalline fondant très nettement à 94° C.

Anal. : $C_{19}H_{23}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 63,13 ; H, 6,41 ; N, 3,88 ; S, 8,87. — Tr. : C, 63,18 ; H, 6,36 ; N, 3,90 ; S, 8,86.

Réduction selon Clemmensen de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *b*). — Préparation de l'amalgame de zinc. — 2 g de poudre de zinc, 4 cm³ d'eau et 0,24 g de chlorure mercurique sont additionnés de 0,1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

Réduction. — Ce mélange est chauffé à reflux en présence de 1 g de composé cétonique (10 *b*) et de 5 cm³ d'alcool à 75°. Après 6 heures de chauffage, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. La réaction est arrêtée après un chauffage discontinu de 21 heures au total.

Le mélange est filtré puis dilué à l'eau. L'alcool est chassé au bain-marie et la phase aqueuse acidifiée est épuisée par trois fois 50 cm³ de chloroforme. Celui-ci est lavé, séché sur sulfate de sodium anhydre puis distillé sous vide. Le résidu, 0,85 g (Rdt = 88 p. 100) est cristallisé pour analyse dans l'alcool.

Cristaux incolores, F = 150° C, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone et ne présentant pas en I. R. de bande carbonylée. R. M. N. Appareil utilisé : Varian A 60 ; solution dans le deutérochloroforme ; 60 mégacycles ; déplacement en ppm par rapport au T. M. S. protons du groupe méthyl en 1 : doublet centré sur 1,5 ppm ; proton situé sur le carbone 1 : quadruplet centré sur 5,1 ppm. Ce produit a été identifié par comparaison (I. R. et F) avec un échantillon authentique de tosyl-2 méthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine préparée par ailleurs.

Anal. : $C_{19}H_{23}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 63,13 ; H, 6,41 ; N, 3,88 ; S, 8,87. — Tr. : C, 63,06 ; H, 6,57 ; N, 3,94 ; S, 8,87.

Tosyl-2 méthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — 0,85 g de méthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (1) dissous dans 10 cm³ de pyridine et 0,86 g (10 p. 100 d'excès) de chlorure de tosyle technique sont laissés en contact pendant 15 heures à température ordinaire. Par dilution aqueuse, des cristaux 0,55 g (Rdt = 37 p. 100) précipitent. Ils sont recristallisés dans l'alcool en vue de leur comparaison (I. R. et F) au produit de la réaction précédente.

(*1*) La méthyl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine ou salsolidine a été préparée par hydrogénation de la dihydro-3,4 isoquinoléine correspondante (2). Cette hydrogénation s'effectue classiquement soit par hydrogénation catalytique sous pression, soit par le zinc et l'acide chlorhydrique. Contrairement aux auteurs cités, nous avons opéré selon le procédé général décrit par J. Gardent en utilisant comme réactif l'hydroborure de potassium (19).

Action du brome à froid sur la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *d*) :

Préparation de la 1-H, hydroxy-2 mésyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (22). — 3 g (0,01 M) de tétrahydro benzazépine one (10 *d*) sont additionnés de 1,8 g (0,0112 M) de brome dissous dans 90 cm³ d'acide acétique. Après 20 heures de contact à température ordinaire, quelques cristaux (0,12 g) sont séparés par filtration. Le filtrat est distillé au bain-marie à 50° C et sous pression réduite.

Le résidu est extrait par 3 fois 50 cm³ de chloroforme en présence de 100 cm³ d'eau. La solution chloroformique est lavée par quelques centimètres cubes d'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée sous vide. Le résidu, 2,4 g (Rdt = 76 p. 100), légèrement jaune est recristallisé dans 170 cm³ de benzène après filtration à chaud sur charbon. Le spectre I. R. du produit est identique à celui du produit brut ayant cristallisé dans l'acide acétique à froid.

Poudre cristalline, un peu jaune, F = 164° C ; I. R., bandes à 3 430 cm^{-1} et 1 695 cm^{-1}, donnant une dinitro-2,4 phénylhydrazone en milieu alcoolique.

Anal. : $C_{13}H_{17}NO_6S$: Calc. p. 100 : C, 49,52 ; H, 5,43 ; N, 4,44 ; S, 10,17. — Tr. : C, 49,55 ; H, 5,43 ; N, 4,35 ; S, 10,01.

1-H, mésyl-3 dioxo-1,2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (23). — 1° **Par oxydation sélénieuse de la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *d*).** — 0,22 g d'anhydride sélénieux dissous dans 1 cm³ d'eau (soit 0,002 M) et 0,6 g (soit 0,002 M) de composé cétonique **(10 *d*)** sont chauffés à reflux pendant 2 heures dans 10 cm³ d'acide acétique. Après filtration à chaud sur G 4 un précipité se sépare. Il est recueilli, 0,26 g (Rdt = 79 p. 100) et recristallisé pour analyse dans l'acide acétique.

Cristaux un peu jaunes, F = 235° C, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone en milieu alcoolique dans les conditions habituelles. I. R., bandes à 3 430 cm^{-1} et 1 675 cm^{-1}.

Anal. : $C_{13}H_{15}NO_6S$: Calc. p. 100 : C, 49,83 ; H, 4,83 ; N, 4,47 ; S, 10,23. Tr. : C, 49,54 ; H, 4,97 ; N, 4,64 ; S, 10,41.

2° **Par oxydation chromique de la 1-H, mésyl-3 hydroxy-2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (22).** — 108 mg ($1{,}08.10^{-3}$ M) d'anhydride chromique sont dissous dans 2 gouttes d'eau et additionnés de 5 cm³ d'acide acétique puis de 470 mg ($1{,}5.10^{-3}$ M) de composé cétonique **(22)**. Après quelques minutes, une coloration vert foncé apparaît ; on ajoute 5 cm³ d'acide acétique et laisse reposer une nuit. La filtration permet de séparer 0,26 g (Rdt = 55 p. 100) de cristaux qui sont recristallisés dans l'acide acétique après filtration à chaud sur charbon.

Ce produit est identique (F et I. R.) à la dioxo tétrahydrobenzazépine **(23)** préparée par oxydation sélénieuse de la cétone **(10 *d*)**.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzylidène-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (24). — Dans un bécher maintenu à température ordinaire 20 g (0,067 M) de mésyl tétrahydro benzazépine one brute **(10 *d*)** sont agités efficacement dans 1 litre d'alcool à 96° avec 7,4 g (0,07 M) d'aldéhyde benzoïque et 200 cm³ de lessive de potasse.

Le produit de départ disparaît lentement tandis que précipite une poudre microcristalline beige. Au bout de 4,5 h d'agitation, 1 litre d'eau est ajouté et le sédiment est filtré après une nuit de repos ; 22,3 g (Rdt = 90 p. 100). Il est recristallisé après filtration à chaud sur charbon en solution dans 1 litre de toluène ce qui fournit 20,4 g d'un produit de couleur légèrement jaune, ne donnant pas dans les conditions habituelles de dinitro-2,4 phénylhydrazone, F = 231° C ; I. R., bandes à 1 660 cm^{-1}.

Anal. : $C_{20}H_{21}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 62,00 ; H, 5,46 ; N, 3,61 ; S, 8,28. — Tr. : C, 62,14 ; H, 5,55 ; N, 3,68 ; S, 8,19.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (26). — 0,340 g de benzylidène-2 tétrahydro benzazépinone **(24)** est hydrogéné en présence de 0,036 g de charbon palladié à 5 p. 100, dans 25 cm³ d'acide acétique. En 53 minutes, 21,5 cm³ d'hydrogène sont absorbés (non corr.) ; théorie pour une mole : 19,6 cm³. Après filtration à chaud et dilution par l'eau suivie d'un refroidissement à 4° C, on isole par filtration 0,32 g (Rdt = 94 p. 100) d'un précipité qui est recristallisé pour analyse dans 15 cm³ d'alcool à 96°.

La réaction peut également être effectuée avec le même rendement sur 60 g de produit dans 0,5 litre d'acide acétique en présence de 6 g de charbon palladié.

Poudre microcristalline, F = 173° C, donnant une dinitro-2,4 phényl-hydrazone en milieu alcoolique. I. R., bande à 1 680 cm^{-1}.

Anal. : $C_{20}H_{23}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 61,68 ; H, 5,95 ; N, 3,60 ; S, 8,23. — Tr. : C, 61,61 ; H, 5,94 ; N, 3,72 ; S, 8,10.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzylidène-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (25). — 1 g de cétone éthylénique **(24)** est dissous à chaud dans 20 cm³ de diglyme (éther diméthylique du diéthylène glycol) ; après refroidissement vers 40° C, on ajoute 1 g d'hydroborure de potassium dissous dans 3 cm³ d'eau. Les gommes qui apparaissent sont dissociées par une agitation efficace. Après 2 heures 45 minutes, le mélange est largement dilué à l'eau, acidifié par addition progressive d'acide chlorhydrique concentré ce qui provoque la précipitation de 0,75 g (Rdt = 75 p. 100) d'un produit incolore qui est recristallisé pour analyse dans 5 cm³ d'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 150° C ; I. R. bande complexe de 3 470 cm^{-1} à 3 550 cm^{-1}.

Anal. : $C_{20}H_{23}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 61,68 ; H, 5,95 ; N, 3,60 ; S, 8,23. — Tr. : C, 61,79 ; H, 6,18 ; N, 3,49 ; S, 8,03.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (27). — 1° **Par hydrogénation catalytique de l'alcool éthylénique (25).**

0,324 g de l'alcool éthylénique **(25)** est hydrogéné

en présence de 0,06 g de charbon palladié à 5 p. 100 dans 10 cm³ d'acide acétique. En 6 heures, à pression normale, l'absorption d'hydrogène est terminée. Après filtration à chaud et large dilution à l'eau, on isole par filtration 0,22 g d'un produit qui est recristallisé pour analyse dans le benzène (Rdt = 68 p. 100).

Cristaux incolores, F = 161° C, notablement solubles dans l'alcool. I. R. bande à 3 470 cm^{-1}.

Anal. : $C_{20}H_{25}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 61,36 ; H, 6,44 ; N, 3,58 ; S, 8,19. — Tr. : C, 61,36 ; H, 6,43 ; N, 3,49 ; S, 7,64.

2° **Par réduction de la cétone (26) par l'hydroborure de potassium.**

0,5 g de cétone **(26)**, 0,5 g d'hydroborure de potassium et 20 cm³ d'alcool sont agités pendant 1,5 h sur un bain-marie d'eau à environ 50° C. Par large dilution aqueuse, des cristaux un peu colorés précipitent, 0,45 g (Rdt = 89 p. 100) ; ils sont séparés par filtration et recristallisés dans 3 cm³ de benzène après filtration à chaud sur charbon. Ils sont identiques (F et I. R.) au produit de l'hydrogénation catalytique de l'alcool éthylénique **(25)**.

CHAPITRE III

DÉTOSYLATIONS ET DÉMÉSYLATIONS DES DÉRIVÉS SULFAMIDÉS DES TÉTRAHYDRO BENZAZÉPINES

Le clivage des sulfonamides a été étudié depuis la découverte par Hinsberg (26) de l'intérêt analytique de l'action, en milieu alcalin, d'un chlorure d'acide sulfonique sur un mélange d'amines.

Les amines tertiaires restent inaltérées ; les amines secondaires donnent un dérivé insoluble dans l'eau, même en milieu alcalin. Les amines primaires mènent à un dérivé soluble, en principe, en milieu alcalin grâce à la formation d'un dérivé sodique ou potassique.

De plus, l'action sur ce composé salin, d'un chlorure d'alcoyle mène par substitution à un sulfonamide d'amine secondaire, ce que nous avons employé pour la synthèse des diverses N-acétanilido N-tosyl phénéthylamines substituées vues au chapitre I.

La préparation du sulfamide et la réaction de substitution à l'azote s'effectuent avec un excellent rendement ; le seul obstacle à l'utilisation de ce procédé de synthèse d'amines secondaires restait dans la difficulté de rupture de la liaison azote-soufre.

Il faut ajouter que la protection des groupements aminés par formation de sulfonamides est largement utilisée en synthèse d'acides aminés et de peptides. De nombreux progrès ont été réalisés dans les techniques de régénération des amines à partir des sulfonamides.

S. Searles et S. Nukina (42), entre autres, ont consacré une importante revue à ce clivage azote-soufre.

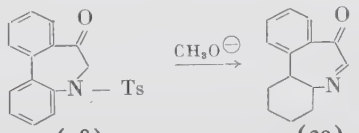
Les principaux modes de décomposition des sulfonamides sont l'hydrolyse acide et l'hydrogénolyse soit en milieu acide, soit en milieu alcalin.

L'*hydrolyse acide* s'effectue au moyen d'acides sulfurique ou chlorhydrique en solutions concentrées, le plus souvent à haute température.

Le *clivage réducteur* par hydrogénolyse s'effectue classiquement par l'acide bromhydrique et ce procédé a été ensuite amélioré par addition de phénol qui joue un double rôle d'adjuvant de solubilisation et de réducteur vis-à-vis du brome formé.

Les métaux ont été, dans certains cas utilisés : zinc en milieu acide et, plus souvent, le sodium dans l'alcool, l'ammoniac liquide ou l'éthylène diamine. Il s'agit alors d'un procédé relativement doux et donnant dans les cas de synthèse asymétrique, peu de racémisation.

L'*hydrolyse et l'alcoolyse alcalines* sont, en principe inopérantes, même dans des conditions énergiques. Cependant, Proctor (38) a montré dans un cas qu'un tosylate d'amine α-cétonique **(28)** se décompose par action du méthylate de sodium à froid dans le toluène en donnant une cétone α-iminée **(29)** par l'intermédiaire probable d'un carbanion formé par arrachement d'un proton en α du carbonyle.



(28) **(29)**

Dans notre étude de démésylations et détosylations des dérivés sulfamidés de la benzazépine antérieurement obtenus, nous avons été amené à envisager deux groupes de cas assez distincts :

1° Cas des dérivés ne possédant pas de fonction cétonique, stables en milieu alcalin.

2° Cas des dérivés possédant une fonction cétonique, instables en milieu alcalin.

I. — Détosylation de dérivés de la 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 non cétoniques

Nous avons étudié le clivage azote-soufre des dérivés tosylés des composés suivants :

a) tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 **(18)**,

b) dihydro-4,5 benzazépine-3 **(17)**,

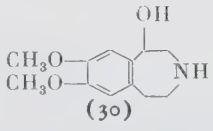
c) tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(16)**.

a) **Tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (18).** — La détosylation par l'acide bromhydrique et la phénol est possible mais s'accompagne d'une déméthylation importante des fonctions étheroxyde aromatique (méthoxy en 7 et 8).

Un produit tosylé, dérivant du produit de départ par le remplacement d'un méthoxy par une fonction phénol, accompagne le bromhydrate de 1-H, dihydroxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine. Ce bromhydrate n'a pas été isolé avec une pureté satisfaisante. L'indice de méthoxy est environ le dixième de ce qu'il devrait être pour un produit non déméthylé et l'analyse met en évidence un excès de brome. Par contre, l'hydrogénolyse par le sodium dans l'alcool ou dans l'ammoniac liquide permet d'obtenir avec un bon rendement la 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3, composé qui a été préparé par une voie entièrement différente par Wood et coll. (49). Nous avons préparé le chlorhydrate et le dérivé acétylé dont les caractéristiques physiques coïncident avec celles données par ces auteurs.

b) **Tosyl-3 diméthoxy-7,8 dihydro-4,5 benzazépine-3 (17).** — Nous n'avons, en aucun cas, obtenu de détosylation satisfaisante de ce composé. Rappelons qu'un long chauffage dans l'acide chlorhydrique dilué au quart, de la 1-H, tosyl-3, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(16)** fournit quantitativement le dérivé éthylénique **(17)** toujours tosylé. Les méthodes appliquées ailleurs, sodium dans l'ammoniac ou l'alcool ont fourni des produits impurs non identifiés.

c) **Tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (16).** — Ce produit est détosylable par le sodium dans l'alcool ; nous avons obtenu la 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(30)**. Le point de fusion de ce corps est très supérieur à celui du sulfonamide correspondant et la solubilité dans l'eau est inférieure à celle qu'on aurait pu attendre d'un amino alcool de masse moléculaire assez faible.

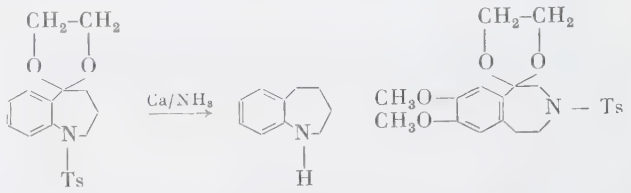


(30)

Nous avons vérifié par cryoscopie dans l'acide acétique que la masse moléculaire était correcte et qu'il ne s'était pas produit de polymérisation du produit attendu.

II. — Détosylation et démésylation de dérivés sulfamidés de la tétrahydro benzazépine-3, cétoniques en 1

a) **1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (10 *b*).** — Ce produit, très stable en milieu acide comme nous l'avons indiqué, est scindé par les agents réducteurs en conduisant à des composés non identifiables. Nous avons également tenté d'utiliser une réaction décrite par Bell et coll. (4) au cours de laquelle le cétal donné par une tosyl tétrahydro benzazépine-1 one-5 avec l'éthylène glycol (31) se transforme, sous l'action du calcium dans l'ammoniac liquide en tétrahydro benzazépine (32).



(31) **(32)** **(33)**

Le cétal de la tosyl-3 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(33)** mène ainsi à un mélange non résolu.

En milieu alcoolique, l'action de la potasse provoque un clivage très rapide à chaud de la cétone tosylée **(10 *b*)**, attaque qui est prouvée par une mise en solution rapide du produit dans un volume restreint d'alcool ; de plus, au contact de l'air, un brunissement immédiat se manifeste et nous n'avons pu isoler aucun produit de réaction.

L'action de l'hydroborure de potassium retarde le brunissement qui se manifeste aussitôt après la destruction du réducteur.

Comme aucun produit stable, soit en milieu acide, soit en milieu neutre, soit en milieu alcalin n'avait pu être isolé, nous avons tenté de cliver la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(26)** en espérant que la stabilité du dérivé obtenu permettrait son isolement.

b) **Démésylation de la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (26).** — L'action à chaud du méthylate de sodium dans le méthanol fournit avec un excellent rendement un dérivé jaune faiblement basique mais non titrable par l'acide perchlorique en milieu acétique anhydre. L'analyse montre que la démésylation s'est accompagnée de la perte de deux atomes d'hydrogène.

Ce produit ne donne pas, dans les conditions habituelles de dinitro-2,4 phénylhydrazone, ni d'iodoéthylate. Il n'entre pas en réaction avec l'anhydride acétique et ne donne pas de dérivé de benzoylation avec le chlorure de benzoyle ; le produit de départ est récupéré après contact avec ce réactif soit dans la pyridine, soit en milieu sodique, soit en milieu bicarbonaté.

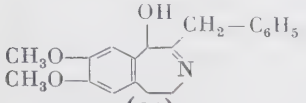
Il se décompose, par action des acides en produits instables non isolés.

Bien qu'il fixe une molécule d'hydrogène en présence de charbon palladié, nous n'avons pu isoler un produit pur après cette réaction.

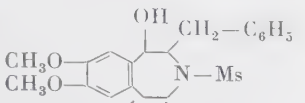
Par contre, l'hydroborure de potassium dans le

méthanol donne un mélange de produits di- et tétrahydrogénés. De ce mélange, nous avons pu isoler :

1° **Une substance incolore, cristallisée, non carbonylée (I. R.),** basique mais ne donnant pas de sulfonamide par action du chlorure de mésyle dans la pyridine. L'analyse montre que cette substance dérive du produit de départ par addition de deux atomes d'hydrogène. Nous lui attribuons la structure **(34)** d'une 1-H, benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 ol-1.



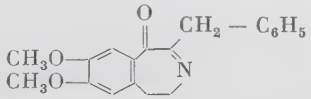
(34)



(35)

2° **Une substance non cristallisée, isolée après mésylation.** — L'analyse du produit obtenu permet de lui attribuer la structure d'une 1-H, mésyl-3, benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(35)**. Il faut cependant noter que nous avons antérieurement décrit un composé de même formule plane mais ne présentant pas les mêmes caractéristiques physiques. Rappelons que ce dernier est obtenu à partir de la mésyl-3 benzylidène-2 tétrahydrobenzazépine-3 one-1 **(24)** par deux réductions successives (hydroborure de potassium puis hydrogénation catalytique) et a été décrit **(27)** au cours du chapitre précédent. Les deux composés doivent être des isomères géométriques.

L'étude du composé dihydrogéné **(34)** permet de proposer pour le produit de démésylation la structure d'une 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 one-1 **(36)**.



(36)

La spectroscopie I. R. de la substance démésylée **(36)** montre une liaison carbonylée à 1 645 cm^{-1} très proche d'une bande forte à 1 620 cm^{-1} que nous attribuons à la double liaison carbone-azote. Un grand pic à 3 300 cm^{-1} n'a pas reçu d'attribution et il faut regretter que la faible solubilité de la base dans les solvants usuels n'ait pas permis son étude complémentaire par la R. M. N.

Par action de la potasse dans l'alcool à 90°, cette base fixe une molécule d'eau en fournissant deux composés incolores isomères qui ont pu être séparés.

Ces deux produits accompagnent la base jaune si la démésylation est effectuée non par le méthylate de sodium dans le méthanol mais par la potasse dans l'alcool à 96°. La présence de deux isomères et l'ensemble de leurs propriétés chimiques permettent de leur attribuer des formules cycliques que nous représentons par les formules planes **(37)** et **(38)** en fixant arbitrairement, pour la commodité de l'exposé, les places respectives de l'hydroxyle et du groupement benzyle situés en 2. Cette isomérie est concevable en fonction de la conformation gauche et bloquée du cycle azoté azépinique.

Ces deux bases ne donnent, dans les conditions habituelles, ni dinitro-2,4 phénylhydrazone ni iodoéthylate. Elles sont titrables par l'acide perchlorique en milieu acétique anhydre ; leurs chlorhydrates sont cristallisés mais nous n'avons pu les isoler dans un état de pureté suffisant pour obtenir des analyses correctes.

L'action de l'hydroborure de potassium les transforme en dérivés dihydrogénés dont la bande carbonylée a disparu en I. R. Nous avons isolé les deux glycols ainsi préparés.

Les deux bases résistent à l'oxydation sélénieuse en milieu acétique à l'ébullition et à l'oxydation permanganique en milieu acétonique.

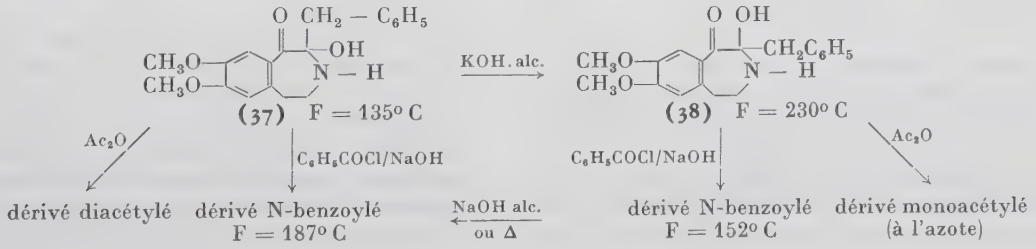
Par chauffage dans la potasse alcoolique, la base **(37)** se transforme en son isomère **(38)**.

L'action du chlorure de benzoyle dans la soude conduit à des dérivés cristallisés incolores, non basiques. L'analyse et la spectroscopie I. R. révèlent qu'il s'agit de dérivés N-benzoylés.

Celui que donne la base **(38)** se transforme en son isomère, le dérivé N-benzoylé de la base **(37)** par chauffage à sec ou par contact prolongé avec une solution hydroalcoolique de soude.

La base **(38)**, traitée par l'anhydride acétique, conduit à un dérivé neutre, monoacétylé à l'azote tandis que la base isomère **(37)** conduit, dans des conditions comparables à un dérivé neutre, diacétylé présentant une bande ester à 1 750 cm^{-1} en I. R.

Afin de confirmer la structure proposée pour ces deux bases, nous les avons soumises à l'oxydation périodique en milieu acide. Les résultats obtenus font l'objet du chapitre suivant.



Partie expérimentale

Détosylation par le mélange acide bromhydrique-phénol de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (18)

3 g de composé sulfamidé **(18)** sont chauffés 4 heures sur bain-marie en présence de 6 g de phénol et de 15 cm³ d'acide bromhydrique à 48 p. 100 dans un ballon muni d'un réfrigérant à air.

Après refroidissement, le mélange est épuisé en 4 fois par 150 cm³ d'éther pour éliminer le phénol et diverses impuretés. La solution éthérée est lavée par quelques centimètres cubes d'eau qui sont joints à la solution aqueuse ; celle-ci est chauffée pour évaporer l'éther ce qui entraîne la cristallisation de 0,45 g (Rdt = 15 p. 100) de cristaux à fusion pâteuse vers 130° C et qui sont recristallisés deux fois dans l'alcool en vue de leur analyse ce qui amène leur point de fusion à 162° C. Il s'agit de tosyl-3 hydroxy-7 méthoxy-8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3.

Après élimination de l'éther, la solution aqueuse est filtrée en présence de charbon puis distillée à sec au bain-marie sous pression réduite. Il reste 1,15 g de bromhydrate qui est recristallisé par dissolution dans le méthanol et précipitation par de l'éther ; les cristaux sont dissous dans 10 cm³ d'eau, la solution est filtrée sur charbon puis distillée à sec sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans le mélange méthanol-éther comme précédemment. Il reste 1 g de cristaux sensiblement incolores (Rdt = 46 p. 100).

Le titrage acidimétrique en milieu acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'acétate mercurique indique une masse moléculaire de 267 g (théorie pour le bromhydrate de 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 : 288,2 g).

La solution aqueuse de bromhydrate donne une réaction colorée en présence de chlorure ferrique en solution diluée et l'indice de Zeizel est de 2,2 p. 100 (théorie : 21,5 p. 100).

Il s'agit d'un mélange déméthylé à 90 p. 100, différent donc du produit attendu.

Par décomposition alcaline (soude ou ammoniaque diluées) du bromhydrate, aucun produit solide ne put être obtenu.

1-H, tosyl-3 hydroxy-7 méthoxy-8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3. — Cristaux incolores, F = 162° C, donnant une coloration jaune en présence de chlorure ferrique en solution diluée.

Anal. : $C_{18}H_{21}NO_4S$: Calc. p. 100 : C, 62,23 ; H, 6,09 ; N, 4,03 ; S, 9,23. — Tr. : C, 62,26 ; H, 6,06 ; N, 4,23 ; S, 9,25.

Détosylation par le sodium de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (18)

1° **Dans l'ammoniac liquide.** — Dans un vase de Dewar, à 1 g de tosyl tétrahydrobenzazépine **(18)**, on ajoute 50 cm³ environ d'ammoniac liquide puis, par petits morceaux, 0,35 g environ de sodium jusqu'à coloration bleue persistante. Après 15 minutes, la solution est décolorée par neutralisation de l'excès de sodium au moyen de 2 g de chlorure d'ammonium. Le résidu, obtenu par évaporation de l'ammoniac, est dissous dans 50 cm³ d'eau, additionné de 20 cm³ de lessive de soude ce qui provoque la précipitation de cristaux qui sont extraits en trois fois par 100 cm³ d'éther. La solution éthérée est lavée par quelques centimètres cubes d'eau, séchée sur sulfate de sodium sec et distillée sous pression réduite. Il reste 0,6 g (Rdt = 100 p. 100) d'un produit que nous n'avons pu isoler dans un état de pureté suffisant pour l'analyse. La 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 a déjà été décrite (49) sans que les auteurs aient présenté d'analyse. Nous avons pu préparer deux dérivés caractéristiques déjà décrits et analysés : le chlorhydrate et le dérivé acétylé.

Chlorhydrate de 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3. — Cristaux incolores, F = 247° C (litt. F = 245° C) (49) ; recristallisables dans l'éthanol absolu ; acidimétrie dans l'acide acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'un excès d'acétate mercurique et d'α-naphtol benzéine comme indicateur : M calc. : 243,7, M tr : 244.

Anal. : $C_{12}H_{18}ClNO_2$: Calc. p. 100 : C, 59,16 ; H, 7,44 ; Cl, 14,54 ; N, 5,74 ; O, 13,12. — Tr. : C, 59,47 ; H, 7,38 ; Cl, 14,42 ; N, 5,81 ; O, 13,17.

1-H, acétyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3. — Cristaux incolores, F = 128° C (litt. F = 125,5°-127,5° C) (49) ; recristallisables dans l'eau. I. R., bande à 1 640 cm^{-1}.

Anal. : $C_{14}H_{19}NO_3$: Calc. p. 100 : C, 67,45 ; H, 7,68 ; N, 5,62 ; O, 19,25. — Tr. : C, 67,48 ; H, 7,62 ; N, 5,43 ; O, 19,50.

2° **Dans l'alcool.** — 50 cg de tosyl tétrahydro benzazépine **(18)** sont dissous dans 50 cm³ d'éthanol absolu dans un ballon muni d'un réfrigérant. 3 g de sodium y sont ajoutés progressivement en 30 minutes en maintenant un reflux doux. La solution est acidifiée après refroidissement par 11 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, puis filtrée aussitôt. Le filtrat est distillé sous vide ; le résidu, repris dans 10 cm³ d'alcool absolu, est filtré à nouveau pour éliminer le chlorure de sodium

restant et le filtrat est distillé sous vide. Il reste 0,5 g d'un produit incolore qui est dissous dans 20 cm³ d'eau. Cette solution est épuisée par 3 fois 20 cm³ d'éther pour éliminer l'huile minérale accompagnant le sodium ainsi que diverses impuretés, puis distillée à sec sous pression réduite. Le résidu, 0,25 g (Rdt=75 p. 100), est dissous dans 3 cm³ de méthanol et précipité par l'addition de 20 cm³ d'éther ce qui fournit un chlorhydrate cristallin, F = 245° C qui est dissous dans très peu d'eau ; on alcalinise franchement par de la soude concentrée et extrait la base par 3 fois 15 cm³ d'éther ; la solution éthérée est lavée par 2 cm³ d'eau, séchée puis distillée sous vide. Il reste 0,2 g d'un produit qui est recristallisé dans 1 cm³ de méthanol ; cristaux incolores ; F peu net vers 100° C. Le spectre I. R. est identique à celui du produit brut de détosylation par le sodium dans l'ammoniac liquide de la 1-H, tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 **(18)**, détosylation décrite au paragraphe précédent.

1-H, hydroxy-1 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 (30). — 2 g de tosyl-3 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(16)** sont dissous dans 200 cm³ d'éthanol absolu dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. On y ajoute, en entretenant un reflux doux, 11,6 g de sodium par petites fractions (Cette quantité de sodium est notablement inférieure à celle qui est habituellement employée dans des opérations similaires. Il n'y a pas intérêt à l'augmenter car cela provoque une diminution du rendement). Dès la fin de l'addition de sodium, la solution est amenée à *p*H 6 par de l'acide chlorhydrique concentré. L'alcool est distillé sous vide et la solution aqueuse, amenée à *p*H 0 est épuisée par 3 fois 100 cm³ d'éther.

Après alcalinisation franche par la soude, la solution est épuisée par 3 fois 75 cm³ de benzène ; la solution benzénique est lavée, séchée sur sulfate de sodium puis distillée sous vide. Le résidu, 1,1 g (Rdt = 92 p. 100), est recristallisé pour analyse dans l'acétone après filtration à chaud sur charbon, puis dans le benzène.

Cristaux incolores, F = 161° C, peu solubles dans le chloroforme, recristallisables dans l'eau. I. R., bande à 3 230 cm^{-1}. Cryoscopie dans l'acide acétique : concentration voisine de 1 p. 100, K = 3,9 ; M calc. 223,2, M trouvé 222. Acidimétrie dans l'acide acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'α-naphtol benzéine : M calc. 223,2 M, tr. 224.

Anal. : $C_{12}H_{17}NO_3$: Calc. p. 100 : C, 64,55 ; H, 7,68 ; N, 6,27 ; O, 21,50. — Tr. : C, 64,21 ; H, 7,60 ; N, 6,59 ; O, 21,87.

Démésylation par le méthylate de sodium de la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (26), 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 one-1 (36). — 12 g de produit mésylé **(26)** (30,8.10^{-3} M) sont chauffés 6 heures à reflux dans 200 cm³ de méthanol en présence de 2,4 g (44,5.10^{-3} M) de méthylate de sodium commercial. Des cristaux jaunes précipitent et peuvent être isolés après une nuit de repos ; 8,86 g (Rdt = 93 p. 100). Cristaux jaunes, insolubles dans l'eau, légèrement solubles dans l'éther ; recristallisables dans l'alcool et le benzène. F = 185° C ; s'altérant très rapidement en milieu acide en menant à des produits fragiles non isolés ; l'action de l'aluminohydrure de lithium ou du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium conduit à des mélanges intraitables.

Anal. : $C_{19}H_{19}NO_3$: Calc. p. 100 : C, 73,76 ; H, 6,19 ; N, 4,53 ; O, 15,52. - Tr. : C, 73,64 ; H, 6,10 ; N, 4,70 ; O, 15,60.

Démésylation par la potasse dans l'alcool à 90° de la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (26). — 8 g (0,143 M) de potasse en pastilles sont dissous dans 400 cm³ d'alcool à 90° ; on y ajoute 24 g (6,15.10^{-2} M) de produit mésylé **(26)** et la solution est chauffée à reflux au bain-marie pendant 1 heure. Ensuite, elle est aussitôt saturée par un courant rapide de gaz carbonique puis filtrée.

Le filtrat est distillé sous pression réduite ; le résidu est joint à la fraction solide isolée par filtration et repris par de l'acide chlorhydrique dilué au vingtième en quantité suffisante pour atteindre *p*H 0. La solution acide est filtrée ce qui permet d'isoler quelques décigrammes de la base jaune **(36)** plus ou moins impure (dans l'alcool à 96° une opération analogue permet d'obtenir 1 à 2 g de la base jaune **(36)**).

Le filtrat acide est passé sur charbon, puis alcalinisé en présence d'éther ce qui entraîne la précipitation d'un mélange basique, F variant entre 130° et 150° C, 17,2 g (Rdt = 86 p. 100).

Ce mélange est recristallisé dans 0,9 litre d'alcool à 96° ce qui fournit 6,3 g (Rdt = 31 p. 100) d'une base insoluble dans le benzène et qui est recristallisée pour analyse dans l'alcool, F = 230° C **(38)**.

Les eaux mères alcooliques sont acidifiées par de l'acide chlorhydrique et distillées sous pression réduite ; le résidu est soigneusement desséché en y ajoutant un peu de méthanol qui est éliminé par distillation au bain-marie sous vide. Le chlorhydrate obtenu est dissous dans 75 cm³ de méthanol puis précipité par 500 cm³ d'éther ; il est isolé, dissous dans l'eau ; la solution est filtrée sur charbon et alcalinisée en présence d'éther ce qui entraîne la précipitation de 10,75 g (Rdt = 53 p. 100) d'une base qui est recristallisée pour analyse dans le benzène, F = 135° C **(37)**.

Les deux bases **(37)**, F = 135° C et **(38)**, F = 230° C sont des 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 isomères.

1° Base **(37)**, F = 135° C, cristaux incolores, solubles dans l'alcool surtout à chaud ; assez solubles dans le benzène ; acidimétrie en milieu acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'α-naphtol benzéine : M calc. : 327,4, M tr. 328. I. R. bandes à 3 220 cm^{-1} et 1 690 cm^{-1} ; le spectre comporte aussi deux petits pics aigus à 3 300 cm^{-1} et 3 340 cm^{-1} (impureté ?).

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_4$: Calc. p. 100 : C, 69,70 ; H, 6,47 ; N, 4,28 ; O, 19,55. — Tr. : C, 69,92 ; H, 6,33 ; N, 4,03 ; O, 19,66.

2° Base **(38)**, F = 230° C, cristaux incolores, solubles à chaud dans l'alcool, insolubles à chaud dans le benzène, peu solubles dans le chloroforme. I. R., bandes à 3 370, 3 310, 1 682 cm^{-1}. Acidimétrie non aqueuse comme précédemment : M calc. 327,4, M tr. 328.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_4$: Calc. p. 100 : C, 69,70 ; H, 6,47 ; N, 4,28 ; O, 19,55. — Tr. : C, 69,89 ; H, 6,48 ; N, 4,38 ; O, 19,56.

Réduction par l'hydroborure de potassium de la 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 one-1 (36). — 1 g de dihydro benzazépine one **(36)** est chauffé à reflux dans 20 cm^3 de méthanol en présence de 1 g d'hydroborure de potassium. Au bout de 3 heures 40 minutes, le mélange, devenu incolore est additionné de 20 cm^3 d'eau puis acidifié progressivement par de l'acide chlorhydrique concentré. L'alcool est distillé sous pression réduite. L'alcalinisation par la soude en présence d'éther entraîne la précipitation de 0,3 g (Rdt = 30 p. 100) d'une substance incolore qui est isolée aussitôt par filtration. Il s'agit de 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 ol-1 **(34)**.

Les eaux mères sont épuisées à l'éther, la solution éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée sous vide. Le résidu non cristallisable est dissous dans 5 cm^3 de pyridine et additionné de 0,4 cm^3 de chlorure de mésyle en fiole bouchée. On note un échauffement tandis qu'une coloration rouge apparaît. Après une nuit à température ordinaire, la solution est diluée largement à l'eau ; l'addition d'éther entraîne la précipitation de 0,08 g (Rdt = 7 p. 100) d'une substance cristalline incolore qui est la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 **(35)**.

Des eaux mères pyridinées, aucun corps pur ne put être isolé.

1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 ol-1 (34). — Cristaux incolores, F = 179° C, basiques en milieu acétique anhydre ; ne donnant pas de dérivé mésylé par action du chlorure de mésyle en milieu pyridiné à froid. L'échantillon pour analyse a été cristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_3$: Calc. p. 100 : C, 73,28 ; H, 6,80 ; N, 4,50 ; O, 15,42. — Tr. : C, 72,97 ; H, 7,06 ; N, 4,54 ; O, 15,55.

1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1 (35). — Cristaux incolores, neutres en milieu acétique anhydre ; insolubles dans la soude, F = 217° C. L'échantillon pour analyse a été recristallisé deux fois dans l'alcool à 96°. I. R., pas de bande vers 3 300 cm^{-1}.

Anal. : $C_{20}H_{25}NO_5S$: Calc. p. 100 : C, 61,36 ; H, 6,44 ; N, 3,58 ; O, 8,19. — Tr. : C, 61,40 ; H, 6,41 ; N, 3,74 ; S, 8,07.

Action de la potasse dans l'alcool à 90° sur la 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 dihydro-4,5 benzazépine-3 one-1 (36). — 0,9 g de potasse en pastilles dissous dans 30 cm^3 d'alcool à 96° et 2,4 g de la base jaune **(36)** sont chauffés à reflux 15 minutes. Après acidification par 1,3 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré, le mélange est filtré et le filtrat distillé sous vide. Le résidu de distillation et le précipité par filtration sont réunis et dissous dans 50 cm^3 d'eau ; la solution est filtrée après acidification à *p*H 0 ce qui permet de récupérer 0,2 g de produit de départ.

Le filtrat est passé sur charbon, alcalinisé en présence d'éther et sous agitation ce qui entraîne la précipitation de 2 g d'un mélange de bases (Rdt = 86 p. 100), si l'on tient compte de la récupération du produit de départ). Le précipité est recristallisé dans 70 cm^3 d'alcool à 96° ce qui fournit 0,6 g (Rdt = 26 p. 100) de la base **(38)**, F = 230° C identifiée par spectroscopie I. R.

Les eaux mères sont distillées à sec après acidification par de l'acide chlorhydrique et traitées comme précédemment pour l'isolement de la base **(37)**. On obtient ainsi 0,9 g (Rdt = 39 p. 100) de cette base, F = 135°, identifiée par spectroscopie I. R.

Isomérisation de la 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (37) par action de la potasse alcoolique. — A une solution chaude de 0,5 g de base **(37)** dans 5 cm^3 d'alcool à 96° on ajoute 0,1 g (une pastille) de potasse. Après 30 minutes de chauffage, à reflux, un précipité cristallin apparaît ; il est séparé après 1 heure de reflux et refroidissement : 0,4 g (Rdt = 80 p. 100) ; il est recristallisé dans l'alcool pour identification (F et F du mélange) à la base **(38)**, F = 230° C.

Réduction par l'hydroborure de potassium de la 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (38). — 0,5 g de la base **(38)** et 0,5 g d'hydroborure de potassium sont chauffés à reflux dans 10 cm^3 de méthanol pendant 1 heure. Après 1,5 h de repos, le mélange est acidifié progressivement par 2 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré puis porté à l'ébullition pendant 2 minutes ; il est

enfin distillé à sec sous vide. Le résidu est repris par 10 cm³ d'eau ; par refroidissement, des cristaux précipitent 0,54 g (Rdt = 100 p. 100). Ce chlorhydrate est dissous dans 3 cm³ de méthanol et précipité par 20 cm³ d'éther. Par dissolution dans 7 cm³ d'eau et alcalinisation par la soude, une base cristallisée précipite. Elle est recristallisée pour analyse dans très peu d'alcool à 96°.

1-H, dihydroxy-1,2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3. — Cristaux incolores, F = 196° C ; I. R., absorption complexe de 3 100 à 3 600 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{23}NO_4$: Calc. p. 100 : C, 69,28 ; H, 7,04 ; N, 4,25 ; O, 19,43. — Tr. : C, 69,33 ; H, 7,30 ; N, 4,24 ; O, 19,7.

Réduction par l'hydroborure de potassium de la 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (37). — La méthode utilisée est la même que celle utilisée pour la réduction de l'isomère **(38)** ; on obtient 0,38 g (Rdt = 76 p. 100) de glycol. La recristallisation pour analyse est effectuée dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 159° C ; I. R., bande complexe dans la région 3 100-3 600 cm^{-1} avec un grand pic centré sur 3 370 cm^{-1}.

1-H, didroxy-1,2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3.

Anal. : $C_{19}H_{23}NO_4$: Calc. p. 100 : C, 69,28 ; H, 7,04 ; N, 4,25 ; O, 19,43. — Tr. : C, 69,29 ; H, 6,87 ; N, 4,22 ; O, 19,59.

1-H, benzoyl-3 hydroxy-2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1. — (Dérivé benzoylé de la base **(37)**). Dans un erlenmeyer, on mélange sous agitation 0,5 g de la base **(37)**, 30 cm³ de soude environ 0,5 N, 30 cm³ d'éther et 0,6 cm³ de chlorure de benzoyle. Après 3 heures d'agitation, on recueille par filtration 0,63 g (Rdt = 100 p. 100) d'un précipité incolore, cristallin qui est recristallisé pour analyse dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 187° C, non basiques en milieu acétique vis-à-vis de l'acide perchlorique, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone en milieu alcoolique.

I. R., bandes à 1 635 et 1 685 cm^{-1} avec un pic complexe à 3 385 cm^{-1}.

Anal. : $C_{26}H_{25}NO_5$: Calc. p. 100 : C, 72,37 ; H, 5,84 ; N, 3,25 ; O, 18,54. — Tr. : C, 72,20 ; H, 5,76 ; N, 3,41 ; O, 18,49.

1-H, benzoyl-3 hydroxy-2 diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1. — (Dérivé benzoylé de la base **(38)**). Dans un erlenmeyer et sous agitation magnétique, on agite 0,5 g de la base **(38)**, 10 cm³ de soude environ 0,5 N, 20 cm³ d'éther et 0,6 cm³ de chlorure de benzoyle. Après 3 heures, 0,2 cm³ de chlorure de benzoyle et 0,4 cm³ de soude concentrée sont ajoutés au mélange dont le *p*H était 4. Après trois autres heures d'agitation, le mélange est abandonné une nuit. Le *p*H est à nouveau 4. Les cristaux sont filtrés et lavés à la soude diluée au vingtième puis à l'eau 0,5 g (Rdt = 76 p. 100). Ils sont recristallisés pour analyse dans l'alcool à 70°.

Cristaux incolores, F = 152° C, neutres en milieu acétique anhydre vis-à-vis de l'acide perchlorique, ne donnant pas de ninitro-2,4 phénylhydrazone en milieu alcoolique. I. R., bandes à 1 650, 1 680 et 3 190 cm^{-1} avec un pic aigu à 3 365 cm^{-1}.

Anal. : $C_{26}H_{25}NO_5$: Calc. p. 100 : C, 72,37 ; H, 5,84 ; N, 3,25 ; O, 18,54. — Tr. : C, 72,40 ; H, 6,15 ; N, 3,31 ; O, 18,09.

Isomérisation par l'action de la soude à froid du dérivé N-benzoylé de la base (38). — 0,1 g de dérivé N-benzoylé de la base **(38)**, 3 cm³ d'alcool à 96° et 0,1 cm³ de soude concentrée sont laissés 24 heures à température ordinaire. La dissolution n'est pas totale. Par dilution aqueuse suivie d'une filtration, on obtient 0,07 g d'un précipité au point de fusion peu net vers 150° C ; ce précipité est recristallisé dans 2 cm³ d'alcool à 96° ce qui fournit 0,04 g de cristaux, F = 186° C qui sont identiques (F et F du mélange) au dérivé N-benzoylé de la base **(37)**. Ceci explique ce fait que nous avions constaté : si l'excès de soude est trop fort, la benzoylation de la base **(38)** fournit le dérivé N-benzoylé de la base isomère **(37)**.

Isomérisation par la chaleur du dérivé N-benzoylé de la base (38). — 0,5 g du dérivé N-benzoylé de la base **(38)** est chauffé au bain d'huile progressivement en 1 heure 20 minutes jusqu'à la température de 198° C. Après refroidissement, et reprise par 10 cm³ d'alcool chaud, on obtient après cristallisation 0,16 g d'un précipité à fusion peu nette vers 150° C. Ce précipité est recristallisé dans le mélange benzène-éther de pétrole puis dans l'alcool à 96° ce qui fournit une petite quantité de cristaux, F = 186°-187° C qui sont identifiés (I. R.) au dérivé N-benzoylé de la base **(37)**.

Action de la potasse alcoolique sur le dérivé N-benzoylé de la base (37). — 0,5 g de dérivé N-benzoylé de la base **(37)**, 0,18 g de potasse en pastilles et 5 cm³ d'alcool à 96° sont chauffés à reflux. Après 2 heures, le mélange est laissé 2 jours à température ordinaire. On dilue ensuite à l'eau et évapore l'alcool au bain-marie.

On recueille 0,35 g d'un précipité incolore (Rdt = 92 p. 100) qui est rescristallisé dans 10 cm³ d'alcool à 96°. On isole après refroidissement 0,3 g de

la base **(38)**, F = 230° C identifiée par fusion du mélange.

Action de l'anhydride acétique sur la base (38). — Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à air, 0,3 g de base **(38)** et 3 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés au bain-marie. Un précipité apparaît après 30 minutes. Au bout de 3 heures de chauffage, suivies de 12 heures à température ordinaire, les cristaux 0,2 g (Rdt = 60 p. 100) sont filtrés et recristallisés pour analyse dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 211° C ; I. R., bandes à 1 645, 1 680, 3 190 et 3 350 cm^{-1}, neutres en milieu acétique vis-à-vis de l'acide perchlorique.

1-H, acétyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 ol-1.

Anal. : $C_{21}H_{23}NO_5$: Calc. p. 100 : C, 68,27 ; H, 6,28 ; N, 3,79 ; O, 21,66. — Tr. : C, 68,33 ; H, 6,18 ; N, 3,78 ; O, 22,04.

Action de l'anhydride acétique sur la base (37). — Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à air, 0,3 g de base **(37)** et 2 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés sur bain-marie pendant 10 heures. La dissolution n'est jamais totale. Après une nuit de repos, la filtration permet d'isoler 0,25 g (Rdt = 66 p. 100) d'un précipité qui est lavé à l'éther. Les cristaux sont recristallisés pour analyse dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 240° C, neutres en milieu acétique vis-à-vis de l'acide perchlorique.

I. R., un pic double à 1 675-1 690 cm^{-1}, un pic à 1 750 cm^{-1} et une bande fine à 3 400 cm^{-1}.

1-H, acétyl-3 diméthoxy-7,8 acétoxy-2 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1.

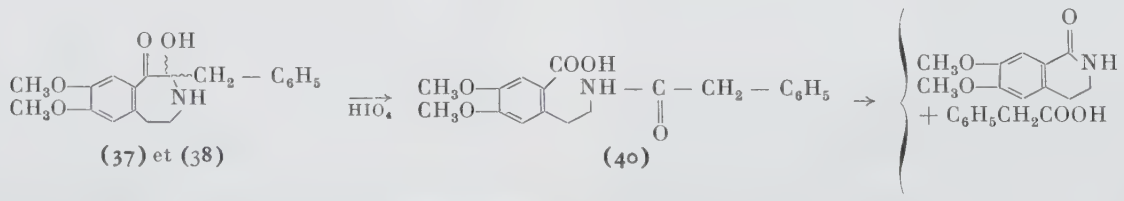
Anal. : $C_{23}H_{25}NO_6$: Calc. p. 100 : C, 67,14 ; H, 6,12 ; N, 3,40 ; O, 23,34. — Tr. : C, 66,95 ; H, 6,02 ; N, 3,50 ; O, 23,05.

CHAPITRE IV

OXYDATION PERIODIQUE DES 1-H, DIMÉTHOXY-7,8 HYDROXY-2 TÉTRAHYDRO-2,3,4,5 BENZAZÉPINE-3 ONE-1 (37 et 38)

En vue d'étudier la dégradation des deux bases isomères provenant de la démésylation alcaline dans l'alcool à 90° de la 1-H, mésyl-3 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 **(26)** nous avions essayé sans succès l'oxydation sélénieuse et l'oxydation permanganique.

Les dégradations acide et alcaline étant impossibles, nous avons pensé que l'étude de l'action de l'acide périodique sur ces bases pourrait apporter des informations intéressantes.



(37) et **(38)** **(40)**

La réaction de Malaprade connue depuis 1928 s'adresse classiquement aux α-glycols mais elle a été peu à peu étendue aux alcools α-cétoniques et aux alcools α-aminés. P. Malangeau a consacré en 1961 une revue faisant le point de cette question (33).

Nous avons pensé que l'action de l'acide periodique sur les bases hydroxylées **(37)** et **(38)** pourrait mener à l'amide phénylacétique d'une homovératrylamine carboxylée en 6 **(40)**, l'hydrolyse de cet amide devant permettre d'isoler et de caractériser de l'acide phénylacétique et du diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isocarbostyryle.

L'acide periodique oxyde bien les deux bases de démésylation **(37)** et **(38)** mais la réaction n'est pas celle que nous attendions car :

— la consommation d'oxygène est de deux atomes par molécule de base ;

— la neutralisation du milieu réactionnel par le bicarbonate de sodium après oxydation des deux bases isomères entraîne la précipitation quantitative d'un même produit incolore, neutre mais soluble dans la soude.

Nous avons pu faire les remarques suivantes :

— Les temps d'oxydation de 1 heure pour la base **(38)**

et de 2,5 h pour la base **(37)** donnent des résultats satisfaisants ; si le contact avec l'acide periodique n'est que de 20 minutes, on ne titre que 90 p. 100 des bases environ.

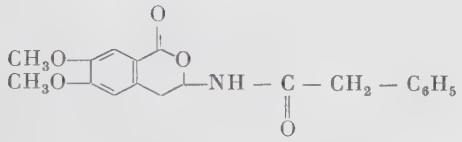
— En opérant de façon préparative avec des solutions plus concentrées, nous avons observé, à partir de la base **(38)**, la précipitation d'un produit iodé, décomposable par le bicarbonate de sodium en produit d'oxydation habituel et en iodate ; sa faible stabilité n'a pas permis l'isolement pour l'analyse. Nous pensons qu'il s'agit d'un intermédiaire cyclique de réaction résultant de la fixation d'acide periodique entre deux atomes de carbone.

Le produit d'oxydation obtenu présente une absorption I. R. à 3 320, 1 715 et 1 675 cm^{-1}. Les conditions de sa précipitation et sa solubilité dans la soude nous permettent de lui attribuer, en accord avec l'analyse, la structure d'une diméthoxy-6,7 oxo-1 phénylacétamido-3 isochromanne **(41)** qui résulterait d'une double oxydation par l'acide periodique portant :

1° sur les carbones 1 et 2 des bases, comme nous l'attendions,

2° sur le carbone 4 conduisant à une fonction hydroxylée (super oxydation).

Finalement, une cyclodéshydratation conduirait à l'isochromanne one **(41)**.



(41)

L'oxydation periodique des hétérocycles azotés n'a pas, à notre connaissance, été étudiée. En l'absence de données puisées dans la littérature, nous avons tenu à vérifier l'hypothèse de structure proposée pour l'isochromanne one **(41)**.

Par action de la potasse alcoolique à chaud, ce produit se dégrade en donnant :

a) une base volatile,

b) du phénylacétamide ce qui met en évidence l'enchaînement phénylacétamido,

c) une substance cristallisée, F = 264° C, soluble dans la soude et qui n'a pas été identifiée.

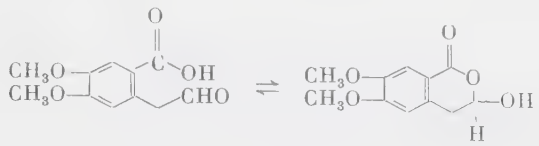
Par action de l'acide chlorhydrique à chaud en milieu alcoolique, la dégradation fournit :

a) du phénylacétate d'éthyle à odeur assez caractéristique, identifié après saponification à l'état d'acide phénylacétique (l'estérification s'explique par le long chauffage en milieu alcoolique en présence d'acide fort),

b) de l'ammoniaque caractérisée par le réactif de Nessler,

c) une substance incolore, F = 148° C, réduisant à froid le réactif de Nessler mais ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone. Cette substance, précipitée en milieu acide présente une absorption I. R. à 3 280, 1 750 et 1 690 cm^{-1}.

Nous lui attribuons la structure d'un acide homophtalaldéhydique **(42)** pouvant exister sous une forme tautomère cyclique hydroxylactonique ce qui expliquerait les anomalies de ses propriétés chimiques.



(42)

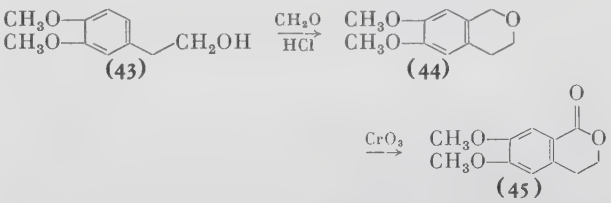
Ce genre de tautomérie a déjà été rencontré pour des acides γ-aldéhydes (40). La forme hydroxylactonique présente alors un cycle à 5 chaînons.

Nous avons voulu vérifier la structure proposée et deux moyens pouvaient être retenus :

1° **On pouvait songer à oxyder la fonction aldéhyde** en fonction acide de façon à obtenir un acide diméthoxy homophtalique ou son anhydride. Nous avons tenté une telle oxydation par l'iode. Mais, de fait, la consommation d'iode en milieu carbonaté ou bicarbonaté a été de 5 atomes d'iode par molécule. Ceci implique une réaction complexe avec duplication. Comme il ne nous a pas été possible d'isoler de façon simple un produit pur, nous avons suivi une autre voie.

2° **La réduction à l'hydroborure de potassium dans la fonction aldéhyde** conduit à une lactone : l'oxo-1 diméthoxy-6,7 isochromanne **(45)**. Nous avons pu synthétiser par une autre voie ce composé en suivant des travaux de Maitte (32) et de Colonge (12) portant sur la synthèse et l'étude de ce genre de dérivés.

La chlorométhylation de l'alcool diméthoxy-3,4 phénylacétique ou alcool homovératrique **(43)** (8) conduit directement au diméthoxy-6,7 isochromanne **(44)**. Par oxydation chromique, cette molécule conduit à l'isochromanne one attendue **(45)**.



(43) **(44)** **(45)**

En résumé, l'oxydation periodique des deux 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-2 hydroxy-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 isomères **(37)** et **(38)** se fait avec consommation de deux atomes d'oxygène et aboutit dans les deux cas au diméthoxy-6,7 oxo-1 phénylacétamido-3 isochromanne **(41)**. La structure de ce dernier corps est prouvée par des dégradations en produits accessibles grâce aux méthodes de synthèse classiques.

L'existence d'un seul produit d'oxydation periodique (41) pour les deux bases isomères (37) et (38) confirme que l'isomérie de ces bases porte bien, comme nous l'avancions, sur le carbone 2 de la benzazépine.

L'aspect particulier de cette oxydation periodique invite à penser qu'une prospection systématique de l'oxydation periodique des hétérocycles azotés pourrait être intéressante.

Partie Expérimentale

Oxydation periodique des 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 (37) et (38)

Oxo-1 diméthoxy-6,7 phénylacétamido-3 isochromanne (41). — Une quantité voisine de 100 mg de base est dissoute dans 1 cm³ d'acide sulfurique N et 5 cm³ d'eau. On y ajoute 25 cm³ d'une solution environ 0,055 N d'acide periodique et environ 0,2 N en acide sulfurique. Après un contact à température ordinaire, la solution est neutralisée par 2 g de bicarbonate de sodium ce qui entraîne dans les deux cas la précipitation quantitative d'une même substance (F et I. R.) cristalline, incolore. On ajoute alors en agitant 15 cm³ d'une solution environ 0,16 N d'anhydride arsénieux et quelques cristaux d'iodure de potassium.

Après 30 minutes de contact, l'excès d'anhydride arsénieux est titré à l'iode 0,1 N en présence d'empois d'amidon et comparativement à un témoin (acide periodique, bicarbonate de sodium et anhydride arsénieux) préparé dans les mêmes conditions.

Base **(37)**, F = 135° C : oxygène consommé par 0,0856 g de prise d'essai en 2,5 h, 8,23 mg ; théorie pour 2 atomes d'oxygène par mole, 8,36 mg.

Base **(38)**, F = 230° C : oxygène consommé par 0,0878 g de prise d'essai en 1 heure, 8,63 mg ; théorie pour 2 atomes d'oxygène par mole : 8,60 mg.

Le produit cristallisé peut être isolé après le titrage ou dès sa précipitation. Il est recristallisé pour analyse dans l'acide acétique, F = 209° C ; I. R., bandes à 3 320, 1 715 et 1 675 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{19}NO_5$: Calc. p. 100 : C, 66,85 ; H, 5,61 ; N, 4,10 ; O, 23,44. — Tr. : C, 66,56 ; H, 5,45 ; N, 4,17 ; O, 23,64.

En vue d'étudier cette substance, nous avons procédé à des oxydations préparatives en solutions concentrées d'acide periodique et sans titrage ultérieur. La séparation a été effectuée après l'apport du bicarbonate de sodium.

La solution oxydante est préparée par dissolution dans 0,5 litre d'eau de 31,5 g d'acide métaperiodique H_5O_6I cristallisé commercial. Une filtration éventuelle sur G 4 permet d'obtenir une solution limpide. Cette solution contient environ 0,56 équivalent oxydimétrique et 0,28 équivalent acidimétrique par litre.

1 g de base est dissous dans 3,5 cm³ d'acide sulfurique N et 50 cm³ d'eau contenus dans un bécher de 0,5 litre. On y ajoute 50 cm³ de la solution concentrée d'acide periodique et laisse reposer 45 minutes. On neutralise par 3 g de bicarbonate de sodium en agitant et isole par filtration le précipité apparu 1 à 1,03 g (Rdt = 96 à 100 p. 100).

Il faut noter que l'addition de 50 cm³ d'eau a un triple but :

— elle favorise la dissolution du sulfate peu soluble dans le cas de la base **(37)**,

— elle empêche la précipitation, en milieu acide, d'un produit intermédiaire, décomposable en iodate et en composé d'oxydation habituel, par le bicarbonate de sodium. Ce produit a précipité dans une expérience utilisant la base **(38)** comme produit de départ alors que la quantité d'eau indiquée avait été restreinte,

— enfin elle empêche la précipitation des periodates peu solubles en milieu alcalin et il faut remarquer qu'un trop gros excès de bicarbonate est également à éviter pour cette raison.

Action de la potasse alcoolique sur le diméthoxy-6,7 oxo-1 phénylacétamido-3 isochromanne (41). — 1,5 g du dérivé de l'isochromanne **(41)** et 1 g de potasse en pastilles sont chauffés à reflux 3 heures dans 15 cm³ d'alcool à 96°.

Une base volatile se dégage en bleuissant un papier *p*H situé en haut du réfrigérant.

Après dilution par l'eau et évaporation de l'alcool au bain-marie, la solution est épuisée soigneusement par 4 fois 20 cm³ d'éther puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique.

Un précipité (0,2 g) se sépare ; il est recristallisé dans l'alcool à 96° puis dans l'acide acétique. Il n'est pas azoté, ne donne pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone ; il est soluble à chaud dans la soude, insoluble dans une solution de bicarbonate de sodium ; il est acide en milieu pyridiné vis-à-vis de la potasse éthanolique en présence de bleu de thymol ; il fond à 264° C et présente en I. R. une bande à 1 690 cm^{-1}. Son analyse correspond à la formule brute $C_{13}H_{14}O_5$. Il n'a pas été identifié.

Les extraits éthérés sont réunis, lavés, séchés sur sulfate de sodium et distillés sous vide. Le résidu (quelques mg) est recristallisé dans très peu d'alcool à 45° pour identification par comparaison (I. R. et F) avec du phénylacétamide authentique, F = 157° C, litt. F = 157° C.

Action de l'acide chlorhydrique en milieu alcoolique sur le diméthoxy-6,7 oxo-1 phénylacétamido-3 isochromanne (41). — 2 g du dérivé de l'isochro-

manne **(41)**, 6 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 30 cm³ d'alcool à 96° sont chauffés à reflux deux heures. La solution est diluée par 30 cm³ d'eau et l'alcool est distillé sous pression réduite en même temps qu'un produit huileux.

Traitement de la solution aqueuse acide. — Cette solution aqueuse laisse cristalliser par refroidissement 0,9 g (Rdt = 69 p. 100) d'un précipité incolore qui est recristallisé deux fois dans l'alcool pour analyse.

Aldéhyde (diméthoxy-4,5 carboxy-2 phényl)-éthylique, tautomère de l'oxo-1 hydroxy-3 diméthoxy-6,7 isochromanne (42). — Cristaux incolores, F = 168° C, réduisant à froid le réactif de Nessler, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone. I. R., bandes à 3 280 (large), 1 750 et 1 690 cm^{-1}, les deux dernières accolées.

Anal. : $C_{11}H_{12}O_5$: Calc. p. 100 : C, 58,92 ; H, 5,40 ; O, 35,68. — Tr. : C, 58,85 ; H, 5,23 ; O, 36,08.

Traitement du distillat. — Celui-ci est dilué par l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée sous vide au bain-marie. Il reste 0,2 g d'une huile à odeur de phénylacétate d'éthyle qui est chauffée dans 2 cm³ d'eau en présence d'une pastille de potasse.

Après une heure sur le bain-marie, l'acidification entraîne la précipitation de 0,1 g d'acide phénylacétique identifié par comparaison du spectre I. R. avec celui d'un échantillon authentique de cet acide.

Action de l'iode en milieu alcalin sur l'oxo-1 hydroxy-3 diméthoxy-6,7 isochromanne (42). — 44 mg de l'isochromanne substitué **(42)** sont dissous dans 15 cm³ d'une solution de carbonate dipotassique à 5 p. 100. On y ajoute 15 cm³ d'iode environ 0,1 N titré. Après deux heures de contact, le mélange est acidifié par l'acide acétique jusqu'à *p*H 5 et l'excès d'iode est titré au thiosulfate. La consommation d'iode est de 124 mg ; théorie pour 5 atomes d'iode par mole : 125 mg.

Diméthoxy-6,7 isochromanne (44). — 10 g d'alcool homovératrique **(43)** préparé par réduction de l'ester éthylique de l'acide homovératrique au moyen d'aluminohydrure de lithium (8), sont dissous dans 30 cm³ de benzène. On y ajoute 2,06 g de trioxyméthylène (25 p. 100 d'excès) et fait passer dans le mélange un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 1 heure. Un échauffement se produit tandis qu'une couche inférieure violacée se sépare. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 1 heure ; la coloration disparaît et le milieu devient à nouveau homogène. Après aspiration sous le vide de la trompe à eau pour chasser en partie l'acide chlorhydrique, la solution est additionnée de 50 cm³ d'eau et épuisée par 3 fois 100 cm³ d'éther. La phase organique est lavée à la soude, à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis distillée sous pression réduite. Il reste 10,4 g de produit brut qui cristallise à — 10° C en présence de 10 cm³ d'éther. On sépare ainsi 5,5 g (Rdt = 53 p. 100) de cristaux incolores, F = 77° C. Un échantillon pour analyse est recristallisé dans l'eau.

Cristaux incolores, F = 79° C.

Anal. : $C_{11}H_{14}O_3$: Calc. p. 100 : C, 68,02 ; H, 7,27 ; O, 24,71. — Tr. : C, 67,79 ; H, 7,21 ; O, 24,66.

Oxo-1 diméthoxy-6,7 isochromanne (45). — **1° Par oxydation chromique du diméthoxy-6,7 isochromanne (44).** — A 0,5 g du diméthoxy isochromanne **(45)** dissous dans 5 cm³ d'acide acétique on ajoute en 2 heures une solution de 0,35 g (2 p. 100 d'excès) d'anhydride chromique dans 10 cm³ d'acide acétique. Après quelques heures de contact, le mélange est porté 15 minutes sur bain-marie puis dilué par 50 cm³ d'eau. La solution est épuisée par 3 fois 50 cm³ d'éther ; l'éther est lavé à l'eau. L'acide acétique restant dans l'éther est éliminé par un excès de bicarbonate de sodium en présence de 10 cm³ d'eau. L'éther est séché sur sulfate de sodium anhydre, distillé sous pression réduite. Il reste 0,35 g (Rdt = 65 p. 100) d'un résidu incolore qui est recristallisé deux fois dans très peu d'alcool.

Cristaux incolores, F = 141° C.

2° Par réduction à l'hydroborure de potassium de l'oxo-1 hydroxy-3 diméthoxy-6,7 isochromanne (42). — 0,2 g de l'isochromanne **(42)**, et 0,4 g d'hydroborure de potassium sont chauffés à reflux dans 5 cm³ de méthanol pendant 2,5 h. Après dilution par l'eau et élimination de l'alcool au bain-marie, l'acidification par de l'acide chlorhydrique entraîne la précipitation de 0,15 g d'une substance cristalline, incolore (Rdt = 80 p. 100) qui est recristallisée pour analyse dans 5 cm³ d'eau puis dans l'alcool à 96°.

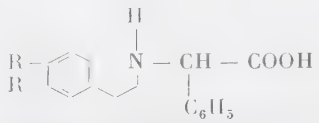
Cristaux incolores, F = 139° C, litt. (47) F = 140°-141° C ; I. R., bande à 1 720 cm^{-1}. Le produit obtenu fond légèrement plus bas que l'échantillon résultant de la méthode précédente mais il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange et les spectres I. R. sont identiques.

Anal. : $C_{11}H_{12}O_4$: Calc. p. 100 : C, 63,45 ; H, 5,81 ; O, 30,74. — Tr. : C, 63,37 ; H, 5,89 ; O, 30,90.

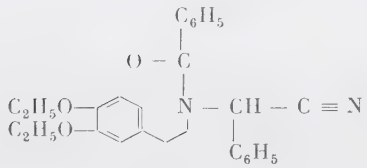
CHAPITRE V

PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE L'IMIDAZO- [2,1-*a*] ISOQUINOLÉINE

Dans l'espoir de généraliser l'accès aux tétrahydro benzazépines-3 one-1 et d'obtenir des dérivés phénylés en 1, nous avons cherché à cycliser les acides α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique **(39 *a*)** et α-(diéthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique **(39 *b*)** facilement obtenus par une méthode antérieurement décrite (21), ou certains de leurs dérivés.

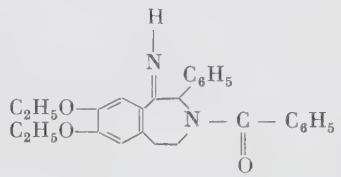


(39) *a)* R = OCH_3
b) R = OC_2H_5



(40)

Le nitrile amide **(40)**, précurseur de l'un de ces aminoacides a été soumis à divers traitements en vue de sa cyclisation en tétrahydrobenzazépine one par l'intermédiaire de l'imine **(41)** par une réaction de Hœsch. En fait, dans la plupart des cas, nous avons soit retrouvé le produit de départ soit obtenu des mélanges non identifiés. On peut seulement signaler que le traitement par l'oxytrichlorure de phosphore conduit, dans certaines conditions, à un produit dont l'analyse s'accorderait à celle de l'imine **(41)** attendue. Mais le point de

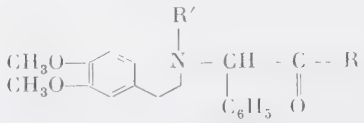


(41)

fusion élevé du corps ainsi obtenu (317°-319° C), sa solubilité presque nulle dans les solvants usuels même à l'ébullition, sa très grande résistance en milieu acide aussi bien qu'alcalin montrent qu'il doit s'agir d'un polymère sur lequel nous ne nous sommes pas attardé.

Une tentative de cyclisation du chlorhydrate de chlorure de l'acide **(39 *b*)** n'a pas été plus heureuse et a conduit avec perte d'oxyde de carbone à la phényl-1 diéthoxy-6,7 tétrahydro isoquinoléine.

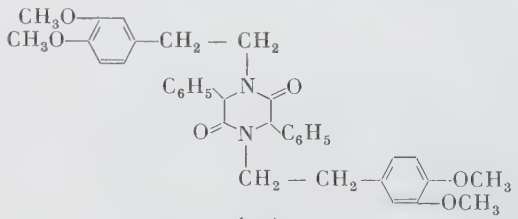
Devant ces échecs et quelques autres, au départ soit de l'aminoacide soit de son ester éthylique à l'état de chlorhydrate, nous avons cherché à synthétiser puis à cycliser l'anilide de l'aminoacide **(42 *a*)**.



(42) *a)* R = NH — C_6H_5 R′ = H

L'amidification par l'aniline en présence de bis-cyclohexyl carbodiimide comme déshydratant ne nous a pas donné satisfaction. Nous avons ensuite cherché à préparer l'anilide par chauffage à reflux dans le xylène ou la tétraline de l'aminoacide et d'un excès d'aniline au sein d'un appareil muni d'un séparateur d'eau. Même par chauffage à reflux de l'acide aminé dans l'aniline, l'amidification ne se fait pas et c'est le produit de décarboxylation qui est obtenu : la N-benzyl homovératrylamine.

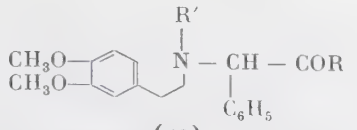
Nous avons espéré, en chauffant l'aminoacide dans du benzène, en présence d'oxytrichlorure de phosphore et d'aniline, obtenir soit l'anilide, soit un éventuel produit de cyclisation. C'est l'anilide **(42 *a*)** que nous avons obtenu avec un rendement de 42 p. 100. Il faut noter que, si l'excès d'aniline n'est que de quelques pour-cent, le rendement en anilide **(42 *a*)** est abaissé. On obtient alors une proportion notable d'une dioxopipérazine **(43)**, résultat d'une double amidification entre deux molécules d'aminoacide.



(43)

L'anilide **(42 *a*)** chauffé à reflux dans le benzène en présence d'oxytrichlorure de phosphore conduit à un mélange coloré d'où aucun corps pur ne put être extrait.

Le N-tosyl anilide **(42 *b*)** fut également chauffé dans le benzène en présence d'oxytrichlorure de phosphore. Dans les conditions standards de cyclisation définies au premier chapitre, on récupère le produit de départ. En prolongeant le chauffage, on obtient un mélange qui ne put donner lieu à l'isolement d'un corps pur.



(42)

a) R = NH.C_6H_5 R′ = H
b) R = NH.C_6H_5 R′ = Ts
c) R = NH.C_6H_5 R′ = C(=O)H
d) R = OH R′ = C(=O)H

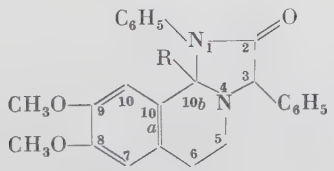
Nous avons cherché à protéger l'azote aminé par acylation. Le dérivé formylé de l'anilide **(42 *c*)** n'ayant pu être isolé à l'état cristallisé, nous avons utilisé deux modes opératoires distincts.

Dans l'un, nous avons fait réagir l'oxytrichlorure de phosphore sur le produit brut résultant de la formylation de l'anilide **(42 *a*)** par l'anhydride mixte formique-acétique.

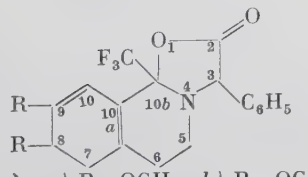
Dans l'autre, nous avons fait réagir l'oxytrichlorure sur un mélange de formylaminoacide **(42 *d*)** et d'aniline, escomptant que dans un premier temps se formerait l'anilide **(42 *c*)** qui, dans un deuxième temps se cyclliserait en un dérivé de la benzazépine one.

Dans l'un et l'autre cas, nous avons pu isoler un produit différent de ce que nous attendions. Il s'agit d'une substance incolore, basique, ne donnant pas de dinitro-2,4 phénylhydrazone, d'iodoéthylate ni de produit de benzoylation. Le spectre I. R. révèle une très forte bande à 1 700 cm^{-1}. L'analyse élémentaire met en évidence la perte d'une molécule d'eau par rapport au formylanilide de départ. Il est à noter que les meilleurs rendements en produit cristallisé furent obtenus à partir de formylaminoacide chauffé en présence d'aniline et d'oxytrichlorure de phosphore hydraté à 5 p. 100.

Nous avons pu montrer que cette substance est la diphényl-1,3 oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10*b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine **(44 *a*)**.



(44) *a)* R = H

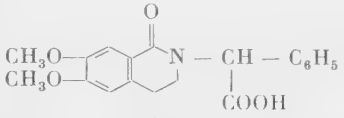


(45) *a)* R=OCH_3 *b)* R=OC_2H_5

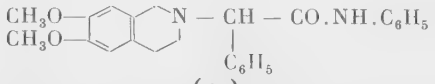
Nous étions invité à prendre cette formule en considération du fait que les aminoacides **(39 *a*)** et **(39 *b*)** se cyclisent de façon quelque peu analogue, sous l'action de l'anhydride trifluoracétique en oxo-2 phényl-3 trifluorométhyl-10*b* tétrahydro-3,5,6,10*b* oxazolo-[2,3-*a*] isoquinoléine **(45 *a*)** et **(45 *b*)** (21).

Nous avons pu le confirmer par un ensemble de réactions.

Après hydrolyse alcaline en milieu alcoolique, nous avons pu isoler de l'aniline et des traces d'un produit acide : l'α-carboxybenzyl-2 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isocarbostyryle **(46)** identifié par comparaison (I. R. et F) avec un échantillon authentique préparé par J. Gardent (21).



(46)



(47)

Ce résultat met en évidence dans la formule l'existence d'un noyau isoquinoléique. Le produit obtenu résulte de l'hydrolyse de la fonction amide suivie d'une rupture de la liaison-1-10*b* et d'une oxydation en amide de la pseudobase obtenue.

La base **(44 *a*)** donne, par hydrogénation à l'hydroborure de potassium en milieu alcoolique, un produit incolore, basique, F = 194° C et dont le chlorhydrate est incolore. Nous attribuons à cette dernière la structure **(47)** d'une tétrahydrosioquinoléine N-substituée. Les essais d'hydrolyse de la fonction amide sont restés vains. Il faut un long traitement dans la potasse amylique à chaud pour dégrader la molécule et, dans ce cas, nous n'avons pu isoler de produit pur.

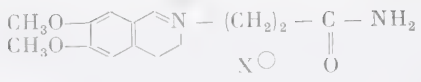
Enfin les structures de la base primitive **(44 *a*)** et de la base résultant de son hydrogénation par l'hydroborure de potassium sont définitivement prouvées par l'hydrogénation catalytique. Celle-ci a été réalisée en milieu acétique et en présence de charbon palladié à 5 p. 100.

Dans le premier cas, on observe l'absorption de deux molécules d'hydrogène, dans le second l'absorption d'une seule molécule.

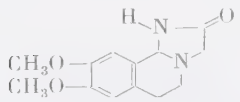
Dans les deux cas, on peut isoler et identifier les deux fragments d'hydrogénolyse au niveau du groupement N-benzyl : le phénylacétanilide d'une part, la diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine de l'autre.

Le chlorhydrate de la base **(44 *a*)** est jaune verdâtre ; nous n'avons pu en obtenir une bonne analyse ; la teneur en chlore est abaissée au profit de la teneur en oxygène ce qui met en évidence la facile hydrolyse du composé.

D. Beke et L. Töke (3) ont étudié la structure de sels de dihydro isoquinolinium N-substitués **(47)** entre autres.

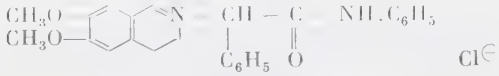


(47)



(48)

En milieu alcalin, ces composés salins jaune verdâtre perdent leur coloration et conduisent à des imidazo isoquinoléines de type **(48)**. Ceci nous invitait à penser que la formule de l'imidazo isoquinoléine **(44 *a*)** proposée pour la base correspondait à une structure ouverte pour le chlorhydrate **(49)**.

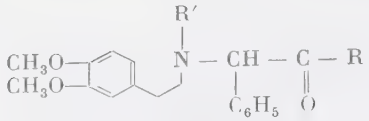


(49)

On note dans le spectre U. V. du chlorhydrate, comparativement à celui de la base, les effets hyperchrome et bathochrome dus à la double liaison en 1-2 du cycle dihydro-3,4 isoquinolinium ; en I. R. une bande à 1 635 cm^{-1} est apparue ; ceci confirme l'hypothèse de la structure ouverte du chlorhydrate en accord avec les observations déjà mentionnées de Beke et Töke (3).

La réaction de double cyclisation que nous décrivons n'affecte pas seulement le dérivé formylé **(42 *c*)** de l'anilide et paraît avoir une portée assez générale.

Nous avons fait agir l'oxytrichlorure de phosphore sur les anilides acétylé **(42 *e*)**, benzoylé **(42 *f*)**. Les imidazo isoquinoléines **(44 *b*)** et **(44 *c*)** ont été obtenues.

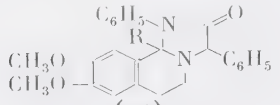


(42)

c) R = NH.C_6H_5 R′ = C(=O)H

e) R = NH.C_6H_5 R′ = $COCH_3$

f) R = NH.C_6H_5 R′ = COC_6H_5



(44)

b) R = CH_3

c) R = C_6H_5

Le dérivé de double cyclisation **(44 *c*)** donne par hydrogénolyse du phénylacétanilide et de la diméthoxy-6,7 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine identifiée (I. R. et F) par rapport à un échantillon authentique.

En conclusion, les tentatives d'obtention de phényl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépine-3 one-1 à partir de l'acide α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique ne nous ont pas mené au résultat espéré.

Des anilides N-acylés nous ont, au contraire, par une réaction de Bischler-Napieralski, conduit à des dihydro-3,4 isoquinolinium N-substitués. Ces produits se cyclisent réversiblement en milieu alcalin en hexahydro imidazo isoquinoléines substituées.

Nous avons ainsi ouvert une nouvelle voie d'accès à ce système polycyclique peu étudié jusqu'à ce jour.

Partie expérimentale

Action de l'oxytrichlorure de phosphore sur la N-benzoyl N-α-cyanobenzyl diéthoxy-3,4 homovératrylamine (40) (21). — 2 g du nitrile amide **(40)** et 20 cm^3 d'oxytrichlorure de phosphore sont laissés en contact pendant 48 heures, à température ordinaire. L'excès de réactif est détruit sur glace ce qui fournit une solution jaune. Celle-ci est alcalinisée par un gros excès de potasse ; un précipité bleu apparaît et se décolore progressivement. Il est séparé par filtration de la phase aqueuse devenue incolore puis séché. Il est ensuite lavé par 50 cm^3 d'alcool à 96° chaud ce qui fournit 1,4 g (Rdt = 75 p. 100) d'un précipité incolore qui est recristallisé pour analyse dans la N-butanol.

Cristaux incolores, F = 317°-319° C, insolubles dans l'acide chlorhydrique 0,5 N, dans l'acide acétique et la plupart des solvants usuels ce qui interdit la détermination de masse moléculaire par cryoscopie. Cette substance résiste à la réduction par le sodium dans l'alcool isoamylique à l'ébullition.

Anal. : $(C_{27}H_{28}N_2O_3)^n$: Calc. p. 100 : C, 75,67 ; H, 6,59 ; N, 6,54 ; O, 11,20. — Tr. : C, 75,96 ; H, 6,73 ; N, 6,12 ; O, 11,43.

Essai de cyclisation selon Friedel et Craft du chlorure de l'acide α-(diéthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique (39 *b*) (21). — 1 g de l'amino-acide **(39 *b*)** est chauffé 5 minutes dans 10 cm^3 de benzène à reflux en présence de 1 g de pentachlorure de phosphore. Tout entre en solution tandis qu'une coloration violette se développe. Après refroidissement dans la glace et addition de 1 g de chlorure stannique, un précipité abondant, noirâtre se sépare. On détruit sur glace et porte au bain-marie bouillant. Après dissolution totale, le mélange est décanté et la phase benzénique est lavée à l'eau et celle-ci est jointe à la solution chlorhydrique. Celle-ci donne, par alcalinisation franche par la potasse, un précipité cristallin 0,35 g (Rdt = 40 p. 100), F = 103°-104° C qui ne donne pas d'abaissement net du point de fusion par mélange

avec la diéthoxy-6,7 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine, litt. F = 103°-104° C (16).

Après benzoylation par le chlorure de benzoyle dans la soude, on isole un précipité cristallin qui est recristallisé dans l'alcool, F = 183° C, identique à celui de la benzoyl-2 diéthoxy-6,7 phényl-1 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine authentique (18).

Chlorhydrate de l'anilide de l'acide α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique (42 *a*). — 10 g de l'aminoacide **(39 *a*)** sont chauffés à reflux pendant 1,5 h dans 0,4 litre de benzène avec 20 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore technique et 10 cm³ d'aniline. Une coloration jaune brun se développe tandis que le mélange réactionnel tend à se résoudre en deux phases. Le benzène et l'excès d'oxytrichlorure de phosphore sont distillés au bain-marie sous pression réduite et le résidu est extrait par 3 fois 200 cm³ de chloroforme en présence de 200 cm³ d'eau. Les solutions chloroformiques sont réunies et lavées à l'eau pour éliminer le chlorhydrate d'aniline, séchées sur sulfate de sodium sec et distillées au bain-marie sous vide.

Le résidu de distillation est agité longuement avec 200 cm³ d'éther, 200 cm³ d'eau et environ 30 cm³ de lessive de potasse pour que le *p*H de la solution aqueuse reste alcalin. On renouvelle deux fois l'éther pour extraire l'anilide. Les solutions éthérées sont réunies, lavées soigneusement à l'eau et épuisées par 50 cm³ d'acide chlorhydrique environ 0,5 N, puis par 50 cm³ d'acide chlorhydrique environ 0,1 N puis enfin par 50 cm³ d'eau. Le chlorhydrate d'anilide peu soluble à froid et en milieu acide tend à s'agglomérer en gommes sur les parois de l'ampoule à décanter. On élimine l'éther et extrait dans la même ampoule le chlorhydrate d'anilide par 3 fois 50 cm³ de chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont lavées, séchées et distillées comme précédemment. Le résidu de distillation est repris par 15 cm³ de méthanol et précipité par 50 cm³ d'éther. On recueille 4,5 g de chlorhydrate d'anilide. Les eaux mères sont distillées et le résidu est recristallisé dans 10 cm³ de méthanol et 50 cm³ d'éther comme précédemment ce qui fournit 1 g de chlorhydrate (Rdt global = 42 p. 100). Un échantillon pour analyse est recristallisé dans le mélange méthanol éther.

Cristaux incolores peu solubles à froid dans l'eau, solubles dans le méthanol et le chloroforme. La base correspondante est soluble dans les solvants organiques; elle n'a pu être obtenue à l'état cristallin. Chlorhydrate, F dcp = 188° C ; I. R., bande à 1 690 cm^{-1}. Acidimétrie en milieu acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'un excès d'acétate mercurique ; indicateur : violet de méthyle. M calc., 426,9 g ; M tr. : 429 g.

Anal. : $C_{24}H_{27}ClN_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 67,52 ; H, 6,37 ; Cl, 8,31 ; N, 6,56 ; O, 11,24. — Tr. : C, 67,76 ; H, 6,76 ; Cl, 8,36 ; N, 6,75 ; O, 11,22.

Bis-(diméthoxy-3′-4′ phénéthyl)-1,4 dioxo-2,5 pipérazine (43). — Si la quantité d'aniline introduite au départ est voisine de la stœchiométrie, la solution du chlorhydrate d'anilide dans le méthanol laisse cristalliser à froid des cristaux incolores qui sont recristallisés dans l'acide acétique, F = 213° C ; ces cristaux ne présentent aucun caractère basique.

Cryoscopie dans le bromoforme : M calc. : 594,7 ; M tr. : 597 g (solution à 2,7 p. 100 environ).

Anal. : $C_{36}H_{38}N_2O_6$: Calc. p. 100 : C, 72,71 ; H, 6,44 ; N, 4,71 ; O, 16,14. — Tr. : C, 72,41 ; H, 6,34 ; N, 4,68 ; O, 16,48.

Hydrolyse alcaline de la bis-(diméthoxy-3′-4′ phénéthyl)-1,4 dioxo-2,5 pipérazine (43). — 40 cg de la dioxopipérazine **(43)** sont chauffés à reflux dans 10 cm³ d'alcool isoamylique en présence de 1 g de potasse en pastilles. Après 3,5 h de chauffage en ballon d'acier inoxydable, l'alcool est entraîné à la vapeur d'eau. La phase aqueuse est concentrée par distillation au bain-marie sous vide puis acidifiée à l'acide chlorhydrique jusqu'à *p*H 4-4,5. On recueille 0,23 g d'un précipité incolore cristallisable dans l'acide acétique et dont le spectre I. R. est identique à celui de l'aminoacide **(39 *a*)**.

Amide formique de l'acide α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique (42 *d*). — 20 g d'aminoacide **(39 *a*)** sont portés à 37° C pendant 3 jours dans un ballon bouché contenant 32 cm³ d'un mélange à parties égales (*v*/*v*) d'anhydride acétique et d'acide formique à 96-98 p. 100. La solution est ensuite transvasée dans un bécher de 2 litres où elle est diluée sous agitation par 2 litres d'eau. Des gommes précipitent et prennent en deux ou trois jours un aspect cristallin. On recueille 20,5 g (Rdt = 94 p. 100) d'un précipité qui est recristallisé pour analyse dans le benzène.

Poudre microcristalline, incolore, assez soluble dans le benzène à froid, soluble dans l'alcool et l'éther, F = 117° C ; I. R., bandes à 1 735, 1 665 et 1 650 cm^{-1}.

Anal. : $C_{19}H_{21}NO_5$: Calc. p. 100 : C, 66,45 ; H, 6,16 ; N, 4,09 ; O, 23,30. — Tr. : C, 66,39 ; H, 5,88 ; N, 4,19 ; O, 23,65.

Formylation de l'anilide de l'acide α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique (42 *a*) et réaction avec l'oxytrichlorure de phosphore. — 1° **Préparation de l'anilide N-formylé (42 *c*).** — On alcalinise sur agitateur magnétique 2,9 g de chlorhydrate de l'anilide **(42 *a*)** par 6 cm³ de soude environ N en présence de 30 cm³ d'eau et de 40 cm³ d'éther. On décante puis extrait encore deux fois la solution aqueuse par l'éther. Les solutions éthérées sont lavées, séchées et distillées sous vide. On ajoute au résidu de distillation 6 cm³ du mélange formylant (anhydride acétique : 1 vol. acide formique à 96-98 p. 100 : 1 vol.). Après 5 jours de contact à 37° C en récipient bouché, on ajoute

50 cm³ d'eau et extrait par 3 fois 20 cm³ de benzène. L'extrait benzénique est lavé, séché et le solvant est distillé sous vide. Il reste 2,42 g (Rdt = 85 p. 100) d'un produit incolore, semi-liquide qui n'a pu être cristallisé.

2° **Action de l'oxytrichlorure de phosphore.** — Le produit brut obtenu est dissous dans 30 cm³ de benzène et chauffé à reflux en présence de 5 cm³ d'oxytrichlorure hydraté à 5 p. 100. Au bout d'un reflux de 85 minutes, on distille à sec sous pression réduite et reprend pour transvaser par 25 cm³ d'alcool à 96°. Le ballon est rincé par 5 cm³ de chloroforme et par 50 cm³ d'eau. Les solvants organiques sont chassés au bain-marie sous courant d'air ; des gommes se séparent et sont extraites à l'éther. La solution éthérée est lavée puis évaporée. Le résidu est cristallisé dans l'alcool ce qui fournit 0,25 g (Rdt = 11 p. 100) d'une base identique (F et F du mélange) au produit de l'action de l'oxytrichlorure de phosphore sur le formyl aminoacide **(42 *d*)** en présence d'aniline, l'imidazo isoquinoléine **(44 *a*)**.

La base est peu soluble dans l'éther quand elle est pure mais peut être extraite par ce solvant en présence des résines qui l'accompagnent lors de sa préparation.

Diphényl-1,3 oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *a*). — 10 g d'aminoacide formylé **(42 *d*)** sont chauffés pendant 1,5 h à reflux dans 200 cm³ de benzène en présence de 3,4 cm³ d'aniline (27 p. 100 d'excès) et 20 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore hydraté à 5 p. 100. On distille à sec au bain-marie sous vide et reprend le résidu par 30 cm³ d'alcool à 96°. On ajoute à la solution alcoolique 400 cm³ d'eau et on la neutralise par de la lessive de potasse en présence de 50 cm³ d'éther. Après une nuit au réfrigérateur en récipient couvert on filtre les cristaux jaunes apparus : 9,25 g. On les recristallise, après séchage à 37° C, dans 0,25 litre d'alcool à 96° ce qui donne 6 g (Rdt = 52 p. 100) d'un produit incolore cristallisé, F = 184° C ; I. R., bande 1 700 cm^{-1} ; soluble dans le chloroforme. U. V. maximum à 243 nm ($\varepsilon = 24,5$), 285 nm ; solvant : chloroforme.

Acidimétrie en milieu acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence de violet de méthyle comme indicateur : M calc., 400,4 g ; M tr., 400 g.

Anal. : $C_{25}H_{24}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 74,98 ; H, 6,04 ; N, 6,99 ; O, 11,99. — Tr. : C, 75,25 ; H, 6,32 ; N, 7,14 ; O, 12,03.

Action de la potasse alcoolique sur la diphényl-1,3 oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *a*). — 50 cg de la base **(44 *a*)** sont chauffés à reflux avec 2,5 g de potasse en pastilles dans 12,5 cm³ d'alcool absolu pendant 3 heures. Une coloration jaune se développe et les cristaux passent lentement en solution. Celle-ci est ensuite diluée à l'eau jusqu'à limpidité puis acidifiée par 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique concentré ; l'alcool est éliminé au bain-marie ce qui provoque la précipitation de gommes insolubles dans l'éther. La solution est épuisée par ce solvant ; l'extrait éthéré est lavé par très peu d'eau puis épuisé par 5 cm³ de soude environ 0,5 N et par 5 cm³ d'eau. Les extraits aqueux alcalins sont réunis et acidifiés ce qui permet d'isoler quelques milligrammes d'un précipité alcalin incolore qui est recristallisé dans le méthanol. Les cristaux, F = 201° C, sont identifiés par spectroscopie I. R. comparativement à un échantillon authentique d'acide α-carboxybenzyl-2 diméthoxy-6,7 dihydro-3,4 isocarbostyryle **(46)** (21).

La solution chlorhydrique, épuisée par l'éther laisse cristalliser, après traitement par le chlorure de benzoyle en milieu alcalin, de petites quantités de benzanilide. Celui-ci est identifié après recristallisation dans l'alcool par comparaison avec du benzanilide authentique (F et F du mélange 163° C).

Action de l'hydroborure de potassium sur la diphényl-1,3 oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *a*). — 0,5 g de la base **(44 *a*)** et 0,5 g d'hydroborure de potassium sont chauffés pendant 2 heures dans 20 cm³ d'alcool à 96°. On note l'apparition de cristaux (0,9 g), fondant au-dessus de 260° C, incolores et contenant du bore et du potassium. Ils sont décomposés par acidification dans 20 cm³ d'alcool ce qui permet d'observer un dégagement d'hydrogène. Après alcalinisation, on peut recueillir 0,35 g (Rdt = 70 p. 100) d'un produit solide, incolore, qui est recristallisé pour analyse dans l'alcool à 96°.

Diméthoxy-6,7 phénylacétanilido-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine (47). — F = 194° C ; I. R., bandes à 3 300 et 1 670 cm^{-1}.

Anal. : $C_{25}H_{26}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 74,60 ; H, 6,51 ; N, 6,96 ; O, 11,93. — Tr. : C, 74,42 ; H, 6,74 ; N, 7,18 ; O, 12,04.

Hydrogénation catalytique de la diphényl-1,3 oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *a*). — 306 mg de la base **(44 *a*)** sont hydrogénés en présence de 0,304 g de charbon palladié à 5 p. 100 dans 20 cm³ d'acide acétique sous agitation magnétique et à pression ordinaire. 46 cm³ (non corrigé) d'hydrogène sont fixés en 45 minutes. Théorie pour une molécule d'hydrogène par mole de base : 20 cm³.

Après filtration, l'acide acétique est distillé sous pression réduite et le résidu est recristallisé dans l'alcool à 96°. On recueille 0,15 g de cristaux, F = 116°-117° C, neutres en milieu acétique anhydre vis-à-vis de l'acide perchlorique. Il s'agit de phénylacétanilide

identifié après recristallisation dans l'alcool à 45° par son point de fusion (litt. F = 117° C) (27) et son analyse.

Les eaux mères du précipité sont privées d'alcool par chauffage au bain-marie et, après alcalinisation, la base soluble est benzoylée par le chlorure de benzoyle. Le précipité (0,2 g) est recristallisé pour analyse dans l'eau en présence de charbon.

Cristaux incolores, F = 110° C. Benzoyl-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine.

Analyse du phénylacétanilide :

$C_{14}H_{13}NO$: Calc. p. 100 : C, 79,60 ; H, 6,20 ; N, 6,63 ; O, 7,57. — Tr. : C, 79,78 ; H, 6,28 ; N, 6,89 ; O, 7,72.

Analyse de la benzoyl-2 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine :

$C_{18}H_{19}NO_3$: Calc. p. 100 : C, 72,71 ; H, 6,44 ; N, 4,71. — Tr. : C, 72,55 ; H, 6,57 ; N, 4,97.

Dans les mêmes conditions, la base **(47)** diméthoxy-6,7 phénylacétanilido-2 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine donne par fixation d'une mole d'hydrogène deux fractions identifiées (F et I. R.) aux produits de la réaction précédente.

Chlorhydrate de diméthoxy-6,7 phénylacétanilido-2 dihydro-3,4 isoquinolinium (49). — On additionne à 0,148 g de la base **(44 *a*)** (0,37 méq) 3,85 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N et 10 cm³ d'alcool absolu. On distille sous vide et reprend le résidu jaune verdâtre par 5 cm³ d'eau chaude pour transvaser dans une ampoule à décanter. On extrait par deux fois 10 cm³ de chloroforme qu'on lave par quelques centimètres cubes d'eau et qu'on sèche sur sulfate de sodium anhydre. Le chloroforme est distillé et le résidu recristallisé lentement dans le méthanol additionné d'éther. On obtient 0,15 g (Rdt = 100 p. 100) de cristaux jaunes, F peu net = 172° C ; I. R., bandes à 3 400, 1 700 et 1 635 cm^{-1}. U. V. maximum à 254 nm ($\varepsilon = 69$), 318 nm ($\varepsilon = 30$), 375 nm ; solvant : chloroforme.

Acétylation de l'anilide de l'acide α-(diméthoxy3′-4′ phénétylamino) phénylacétique (42 *a*) : oxo-2 acétyl-4 diphényl-1,3 (diméthoxy-8′-4′ phényl)-6 diaza-1,4 hexane (42 *e*). — 3 g du chlorhydrate d'anilide **(42 *a*)** sont alcalinisés par la soude et extraits par l'éther selon le mode opératoire utilisé pour la formylation de ce même anilide. On recueille après distillation de l'éther 2,6 g d'anilide base **(42 *a*)** qui est laissé 24 heures en contact à 37° C avec 3 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange est ensuite additionné de 10 cm³ d'alcool et de 100 cm³ d'eau ce qui fournit 2,9 g (Rdt = 95 p. 100) d'un précipité cristallin qui est recristallisé pour analyse dans l'alcool à 70°.

Cristaux incolores, solubles dans l'alcool à 96°, le chloroforme et le benzène, F = 136° C ; I. R., bandes à 3 300, 1 705 et 1 655 cm^{-1}.

Anal. : $C_{26}H_{28}N_2O_4$: Calc. p. 100 : C, 72,19 ; H, 6,54 ; N, 6,48 ; O, 14,79. — Tr. : C, 72,66 ; H, 6,46 ; N, 6,34 ; O, 14,44.

Benzoylation de l'anilide (42 *a*) : oxo-2 benzoyl-4 diphényl-1,3 (diméthoxy-3′-4′ phényl)-6 diaza-1,4 hexane (42 *f*). — 1 g de chlorhydrate de l'anilide **(42 *a*)** est agité pendant 1,5 h avec 20 cm³ d'eau, 20 cm³ d'éther, 1 cm³ de lessive de soude concentrée et 0,3 cm³ (30 p. 100 d'excès) de chlorure de benzoyle. Après une nuit de repos, le précipité cristallin formé (1,15 g ; Rdt = 100 p. 100) est filtré, séché et recristallisé dans l'alcool à 96°.

Cristaux incolores, F = 179° C ; I. R., bandes à 3 300, 1 700 et 1 645 cm^{-1}.

Anal. : $C_{31}H_{30}N_2O_4$: Calc. p. 100 : C, 75,28 ; H, 6,11 ; N, 5,67 ; O, 12,94. — Tr. : C, 75,60 ; H, 6,08 ; N, 5,74 ; O, 12,55.

Diphényl-1,3 oxo-2 méthyl-10 *b* diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *b*). — 1 g d'anilide acétylé **(42 *e*)** est chauffé pendant 1 heure et 10 minutes dans 20 cm³ de benzène en présence de 2 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore hydraté à 5 p. 100. Le chauffage à reflux terminé, on distille à sec sous vide et le résidu est repris par 5 cm³ d'alcool et 50 cm³ d'eau. Après trois extractions à l'éther en milieu acide ce qui élimine diverses impuretés, la phase aqueuse est alcalinisée par de la potasse et épuisée par trois fois 50 cm³ d'éther. Les solutions éthérées sont lavées ; elles sont ensuite épuisées par de l'acide chlorhydrique environ 0,5 N et par l'eau. La phase éthérée laisse cristalliser un résidu (0,32 g ; Rdt = 35 p. 100) qui est recristallisé pour analyse dans l'alcool à 70° après filtration à chaud sur charbon.

Cristaux incolores, F = 149° C, basique en milieu acétique anhydre vis-à-vis de l'acide perchlorique en présence de violet de méthyle. I. R. bande à 1 715 cm^{-1}.

Anal. : $C_{26}H_{26}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 75,34 ; H, 6,32 ; N, 6,76 ; O, 11,58. — Tr. : C, 75,09 ; H, 6,19 ; N, 6,87 ; O, 11,91.

Triphényl-1,3,10 *b* oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *c*). — 2 g d'anilide benzoylé **(42 f)** sont chauffés à reflux dans 40 cm³ de benzène pendant 1 heure en présence de 4 cm³ d'oxytrichlorure de phosphore hydraté à 5 p. 100. Après distillation à sec sous pression réduite, le résidu visqueux, coloré est dissous dans 6 cm³ d'alcool et la solution est diluée par 20 cm³ d'eau. L'alcool est ensuite éliminé au bain-marie. La solution aqueuse acide est épuisée par l'éther. L'évaporation de l'éther permet de récupérer 100 mg du produit de départ (F et F du mélange).

La solution aqueuse épuisée par l'éther est alcalinisée par la potasse et laisse ainsi cristalliser 0,75 g d'un corps

fondant vers 190° C et qui est recristallisé dans 35 cm³ d'alcool à 96° ; ceci fournit 0,55 g (Rdt = 29 p. 100) d'une base incolore et dont le chlorhydrate est jaune verdâtre.

Acidimétrie en milieu acétique anhydre par l'acide perchlorique en présence d'α-naphtol benzéine : M calc., 476 g ; M tr. 475 g.

Cristaux incolores, F = 206° C ; I. R., bande à 1 710 cm⁻¹. U. V. maximum à 212 nm (ε = 105) et 235 nm (ε ~ 10) ; solvant : méthanol.

Anal. : $C_{31}H_{28}N_2O_3$: Calc. p. 100 : C, 78,13 ; H, 5,92 ; N, 5,88 ; O, 10,07. — Tr. : C, 77,80 ; H, 5,83 ; N, 5,75 ; O, 10,28.

Hydrogénation catalytique de la triphényl-1,3,10 *b* oxo-2 diméthoxy-8,9 hexahydro-1,2,3,5,6,10 *b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléine (44 *c*). — 393 mg de base **(44 *c*)** sont hydrogénés en présence de 474 mg de charbon palladié à 5 p. 100 dans 20 cm³ d'acide acétique sous agitation magnétique. 54 cm³ d'hydrogène (non corrigé) sont fixés en 52 minutes à pression ordinaire. Théorie pour une mole : 18,55 cm³.

Le catalyseur est éliminé par filtration et l'acide acétique est éliminé par distillation au bain-marie sous vide. Le résidu est recristallisé dans l'alcool à 45° ; le précipité est identifié (F et I. R.) au phénylacétanilide ; les eaux mères laissent cristalliser après évaporation de l'alcool un précipité incolore qui est identifié après recristallisation par comparaison (F et I. R.) avec un échantillon authentique de phényl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine préparée par ailleurs.

N-tosyl N-phénylacétanilido homovératrylamine (42 *b*). — 1 g de chlorhydrate de l'anilide **(42 *a*)** est alcalinisé par 5 cm³ de soude environ N et agité avec 0,9 g (100 p. 100 d'excès) de chlorure de tosyle dissous dans 10 cm³ d'éther. Après 1 heure de réaction 5 cm³ de soude N et 10 cm³ d'éther sont ajoutés et l'agitation est poursuivie pendant 1 heure.

Des cristaux incolores se séparent et sont isolés par filtration après un repos de trois jours. Les cristaux (1,15 g, Rdt = 90 p. 100) sont recristallisés dans l'alcool à 96°. L'échantillon pour analyse est recristallisé une autre fois dans l'alcool.

Cristaux incolores, F = 201° C ; I. R., bandes à 3 350 et 1 695 cm⁻¹.

Anal. : $C_{31}H_{32}N_2O_5S$: Calc. p. 100 : C, 68,36 ; H, 5,92 ; N, 5,14 ; S, 5,89. — Tr. : C, 68,18 ; H, 6,00 ; N, 5,14 ; S, 5,99.

Chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide α-(diméthoxy-3′-4′ phénéthylamino) phénylacétique. — 2 g d'aminoacide **(39 *a*)** et 100 cm³ d'alcool absolu sont soumis dans un ballon à un barbotage d'acide chlorhydrique gazeux sec. Le ballon refroidi dans un bain d'eau froide est surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium. Après deux heures de barbotage, l'alcool est saturé d'acide chlorhydrique ; on laisse reposer une nuit et chauffe une heure à reflux sous hotte. Le lendemain, on distille l'alcool sous pression réduite et dissout le résidu dans du méthanol. Le chlorhydrate cristallise par addition d'éther : 1,8 g (Rdt = 72 p. 100). Les cristaux sont recristallisés pour analyse dans très peu d'eau.

Cristaux incolores assez solubles dans l'eau et précipitant par la soude en milieu aqueux pour se redissoudre aussitôt, F = 160° C (dcp.). I. R., bande à 1 755 cm⁻¹.

Anal. : $C_{20}H_{26}ClNO_4$: Calc. p. 100 : C, 63,23 ; H, 6,90 ; Cl, 9,33 ; N, 3,69 ; O, 16,85. — Tr. : C, 63,07 ; H, 6,94 ; Cl, 9,36 ; N, 3,72 ; O, 16,48.

Phényl-1 diméthoxy-6,7 tétrahydro-1,2,3,4 isoquinoléine. — La préparation est menée selon le mode opératoire général décrit par Lepape (31). 1,8 g d'homovératrylamine et 1,05 g (stœchiométrie) d'aldéhyde benzoïque sont mélangés ce qui provoque un échauffement suivi d'une séparation d'eau produite par la condensation en aldimine. Le mélange est additionné de 20 cm³ d'acide orthophosphorique à 85 p. 100 puis abandonné 24 heures à 37° C. Après dilution aqueuse, des impuretés sont éliminées par extraction éthérée. L'alcalinisation à *p*H 10 par la potasse entraîne la précipitation d'une base qui cristallise spontanément. Les cristaux, 2,3 g (Rdt = 85 p. 100) sont recristallisés dans l'alcool à 60°.

Cristaux incolores, F = 112° C ; I. R., bande à 3 335 cm⁻¹.

Anal. : $C_{17}H_{19}NO_2$: Calc. p. 100 : C, 75,81 ; H, 7,11 ; N, 5,20. — Tr. p. 100 : C, 75,51 ; H, 7,35 ; N, 5,16.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis d'ouvrir une voie d'accès à des 1-H, tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3 one-1, composés qui n'avaient pas à notre connaissance été préparés.

Si nous n'avons pu élucider en totalité le mécanisme apparemment complexe de la réaction utilisée, il nous a été possible de décrire une modification aisée de l'oxytrichlorure de phosphore, augmentant considérablement son activité cyclisante dans le cas qui nous occupait. L'emploi de l'oxytrichlorure de phosphore hydraté par 5 p. 100 d'eau nous semble mériter une exploration systématique de ses propriétés.

Nous avons pu étudier des composés nouveaux dérivés de la 1-H, diméthoxy-7,8 tétrahydro-2,3,4,5 benzazé-

pine-3 dont l'azote est protégé par un groupement alkyl ou aryl sulfonyl : dérivés cétoniques ou alcooliques en 1,1-H, dihydro-4,5 benzazépine, 1-H, tosyl-3 tétrahydro 2,3,4,5 benzazépine-3.

Le clivage de la liaison azote-soufre de ces dérivés de la benzazépine a été étudié.

Dans le cas de dérivés non cétoniques en 1, ce clivage peut être réalisé par hydrogénolyse.

Outre la préparation d'un alcool dérivé de la tétrahydrobenzazépine, ce groupe de méthodes nous a permis d'obtenir une tétrahydro benzazépine déjà décrite par ailleurs et, par là, de confirmer les formules proposées.

Dans le cas des dérivés cétoniques en 1, la scission du groupe sulfamidé peut être réalisée sous l'action des alcalis ce qui provoque la formation dans le cycle d'une double liaison suivie ou non d'hydratation de celle-ci suivant les conditions expérimentales.

Nous avons eu par là accès à la 1-H, diméthoxy-7,8 benzyl-1 dihydro-4,5 benzazépine-3 one-1 et à deux bases isomères géométriques dérivant de l'hydratation de la précédente : les 1-H, hydroxy-2 diméthoxy-7,8 benzyl-2 tétrahydro-2,3,4,5 benzazépines-3 one-1.

L'oxydation periodique de ces bases présente un aspect particulier puisqu'elle provoque la consommation de deux atomes d'oxygène par molécule, l'un étant utilisé dans une réaction d'oxydation classique, l'autre à une super oxydation du carbone 4. Elle aboutit à un oxo-1 diméthoxy-6,7 phénylacétamido-2 isochromanne.

Il est permis de se demander la part qu'ont respectivement dans cette oxydation spéciale le fait qu'il s'agit d'un cycle azoté à sept atomes et le fait qu'un hydroxyle et un azote sont portés par le même carbone. Des études ultérieures pourraient sans doute le dire.

Nous avons enfin étudié la cyclisation de dérivés de l'acide α-(diméthoxy-3',4' phénéthylamino phénylacétique.

Des anilides de cet article aminé dont l'azote était protégé par acylation nous ont mené non à des phényl-2 tétrahydro benzazépines-3 one-1 mais, par une réaction de Bischler et Napieralski, à des dérivés N-substitués du dihydro-3,4 isoquinolinium. Ces composés subissent par simple alcalinisation une cyclodéshydratation en oxo-2 hexahydro-1,2,3,5,6,10*b* imidazo-[2,1-*a*] isoquinoléines.

Nous avons ainsi eu la possibilité d'accéder à des représentants nouveaux d'une classe de composés peu explorée jusqu'à ce jour.

BIBLIOGRAPHIE

(1) A. Adams, *Organic Reactions*, J. Wiley, New York, 1949, **5**, 332.
(2) A.-M. Barbier et P. Rumpf, *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 293.
(3) D. Beke et L. Töke, *Ber.*, 1962, **95**, 2122.
(4) W. H. Bell, E. D. Hannah et G. R. Proctor, *J. chem. Soc.*, 1964, 4926.
(5) Biochemical preparations, J. Wiley, Londres, 1958, **6**, 75.
(6) A. Brossi, J. Wursch et O. Schnider, *Chimia*, 1958, **12**, 114.
(7) J. von Braun et H. Reich, *Liebigs Ann.*, 1925, **445**, 225 ; *Ber.*, 1925, **58**, 2765.
(8) B. Carnmalm, *Acta chim. scand.*, 1955, **9**, 246.
(9) J. Chazerain, *Ann. Chim.*, 1963, **8**, 255.
(10) J. Chazerain et J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 1758.
(11) G. R. Clemo et W. H. Perkin, Jr., *J. chem. Soc.*, 1924, **125**, 1608.
(12) J. Colonge et P. Boisde, *Bull. Soc. Chim.*, **1956**, 1337.
(13) F. Dallacker, K. Werner Glombitza et M. Lipp, *Liebigs Ann.*, 1961, **643**, 82.
(14) C. G. Derick et J. H. Bornmann, *J. Amer. chem. Soc.*, 1913, **35**, 1285.
(15) K. Dimroth et H. Freyschlag, *Angew. Chem.*, 1956, **68**, 518.
(16) J. Gardent, *Ann. Chim.*, 1955, **10**, 413.
(17) J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 2010.
(18) J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 2153.
(19) J. Gardent, *Ann. pharm. fr.*, 1960, **18**, 381.
(20) J. Gardent, *C. R. Acad. Sci.*, 1964, **259**, 4724.
(21) J. Gardent, *Bull. Soc. Chim.*, **1965**, 419.
(22) W. Grothe, *Archiv der Pharmacie*, 1900, **238**, 591.
(23) M. Hamon, *Ann. Chim.*, 1965, **10**, 213.
(24) C. R. Hauser et J. G. Murray, *J. Amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 2852.
(25) D. H. Hey et J. M. Williams, *J. chem. Soc.*, **1951**, 1530.
(26) O. Hinsberg, *Ber.*, 1890, **23**, 2962.
(27) A. W. Hofmann, *Ber.*, 1880, **13**, 1225.
(28) F. Johnson et W. A. Nasutavicus, *J. heterocyclic Chem.*, 1965, **2**, 26.
(29) I. L. Knunyants et D. P. Fabrichnyi, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 1949. **68**, 523.
(30) N. J. Leonard et E. D. Nicolaides, *J. Amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 5210.
(31) P. A. Lepape, *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **234**, 1175.
(32) P. Maitte, *Ann. Chim.*, 1954, **9**, 431.
(33) P. Malangeau, *Mises au point de Chimie analytique*, Masson et Cie, Paris, 1961, **9**, 81.
(34) P. de Mayo, *Molecular rearrangements*, Interscience Publishers, New York, Londres, 1961, **1**, 648.
(35) J. H. Osborn, *Diss. Abstracts*, 1959, **19**, 2475.
(36) P. A. Petyunin, *J. Gen. Chem.* (URSS), 1952, **22**, 761.
(37) W. Pfleiderer et K. Schündehütte, *Liebigs Ann.*, 1957, **612**, 160.

(38) G. R. PROCTOR, *Chem. and Ind.*, **1960**, 608.
(39) G. R. PROCTOR et R. H. THOMSON, *J. chem. Soc.*, **1957**, 2302.
(40) E. H. RODD, *Chemistry of carbon compounds*, Elsevier, New York, 1956, III B, 833.
(41) P. VON RUGGLI et A. STAUB, *Helv. chim. Acta*, 1937, **20**, 925.
(42) S. SEARLES et S. NUKINA, *Chem. Rev.*, 1959, **59**, 1077.
(43) R. C. SHAH et J. S. CHAUBAL, *J. chem. Soc.*, **1932**, 650.
(44) R. C. SHAH, R. K. DESHPANDE et J. S. CHAUBAL, *J. chem. Soc.*, **1932**, 642.
(45) P. A. S. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.*, 1954, **76**, 431.
(46) H. R. SNYDER et F. X. WERBER, *J. Amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2962.
(47) J. N. SRIVASTAVA et D. N. CHAUDHURY, *J. Indian chem. Soc.*, 1961, **38**, 998.
(48) A. VILSMEIER et A. HAACK, *Ber.*, 1927, **60**, 119.
(49) J. H. WOOD, M. A. PERRY et C. C. TUNG, *J. Amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4689.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

La réaction de Vilsmeier-Haack

Vu et approuvé :
Paris, le 29 mars 1966.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

G. HAZEBROUCQ

Imprimé avec les *Annales de Chimie.* *Le Directeur de la Publication :* Georges Masson

DÉPÔT LÉGAL : 1966, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 4237, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 5272. — 5-1966.

Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 14e Série, **Tome 1**, 1966